

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1972

N° 75

THESE
pour le
DOCTORAT en MEDECINE

[Diplôme d'Etat]

CHIMIOThERAPIE des
LEUCEMIES AIGUES
Etude de 36 cas chez l'adulte

par

M: André RIDEAU

né le 17 MAI 1942 à CHERBOURG [50]

Présentée et Soutenue Publiquement le **29 MAI 1972**

President: M. le Professeur LEMENAGER

A.C.E.M.C Editeur



Reproduction du sceau original de la faculté de Médecine de CAEN, fondée en 1438

Imprimé à Caen par A.C.E.M.C. Polycopie

Par délibération en date du 29 Mai 1969, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

ANATOMIE	anatomie
ASTRONOMIE	astronomie
BIOLOGIE	biologie
CALCUL	calcul
CHIMIE	chimie
CORRECTION	correction
DESSIN	dessin
GEOMETRIE	géométrie
HISTOIRE	histoire
LANGUE	langue
MATHÉMATIQUES	mathématiques
MÉTAPHYSIQUE	métaphysique
MUSIQUE	musique
NATURALISME	naturalisme
PHILOSOPHIE	philosophie
PHYSIQUE	physique
PSYCHOLOGIE	psychologie
SCIENCE	science
SOUSCRIPTION	souscription
TRADUCTION	traduction
UNIVERSITÉ	université

ANATOMIE	anatomie
ASTRONOMIE	astronomie
BIOLOGIE	biologie
CALCUL	calcul
CHIMIE	chimie
CORRECTION	correction
DESSIN	dessin
GEOMETRIE	géométrie
HISTOIRE	histoire
LANGUE	langue
MATHÉMATIQUES	mathématiques
MÉTAPHYSIQUE	métaphysique
MUSIQUE	musique
NATURALISME	naturalisme
PHILOSOPHIE	philosophie
PHYSIQUE	physique
PSYCHOLOGIE	psychologie
SCIENCE	science
SOUSCRIPTION	souscription
TRADUCTION	traduction
UNIVERSITÉ	université

TABLEAU DES MATIÈRES

ANATOMIE	anatomie
ASTRONOMIE	astronomie
BIOLOGIE	biologie
CALCUL	calcul
CHIMIE	chimie
CORRECTION	correction
DESSIN	dessin
GEOMETRIE	géométrie
HISTOIRE	histoire
LANGUE	langue
MATHÉMATIQUES	mathématiques
MÉTAPHYSIQUE	métaphysique
MUSIQUE	musique
NATURALISME	naturalisme
PHILOSOPHIE	philosophie
PHYSIQUE	physique
PSYCHOLOGIE	psychologie
SCIENCE	science
SOUSCRIPTION	souscription
TRADUCTION	traduction
UNIVERSITÉ	université



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550815_0005

A mon Père,

A ma Mère,

en gage de ma profonde af-
fection.

A SOLANGE,

A FREDERIQUE,

A JEAN-FRANCOIS.

A la mémoire
du Professeur J. PORIN

En 1958, était hospitalisé dans son service un garçon de 13 ans. Le diagnostic de leucémie aigüe lymphoblastique est établi par le Professeur ROUSSELOT, confirmé par Monsieur le Professeur Jean BERNARD. La rémission est obtenue par l'association prednisone - 6 mercaptopurine.

En 1972, ce jeune garçon, devenu adulte, travaille dans une firme de construction automobile.

GUERISON ?

A Monsieur le Professeur LEMENAGER

Mon Maître et Président de thèse,

en témoignage de ma reconnaissance
et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé THOMAS,

Mon Maître,

qui m'inspira le sujet de cette
thèse,

en témoignage de ma respectueuse
amitié.

A Monsieur le Professeur Agrégé GUIHARD

Mon Maître,

en témoignage de ma profonde
admiration.

A Monsieur le Professeur Agrégé LOYAU,

Mon Maître,

qui m'a permis d'exploiter les
dossiers de son service,

toute ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé CATTAN,
Mon Maître,

qui assumait la charge de nombreux
traitements.

A Monsieur le Professeur Agrégé JACQUILLAT,
A Madame le Docteur WEIL,

pour leurs conseils.

A Alain TANGUY
Chef de Clinique,

qui est sensibilisé quotidiennement
par les problèmes soulevés.

A mes Maîtres,

Monsieur le Professeur GUIBE,
Monsieur le Docteur AUBRION,
Monsieur le Docteur SEVAUX,
Monsieur le Professeur Agrégé DESCHAMPS,
Monsieur le Docteur MARTERET,
Monsieur le Professeur LHIRONDEL,
Monsieur le Docteur LAMBERTZ.

A mes Frères et Soeurs,

A SUZANNE,

A ma Belle-famille,

Aux Infirmières, Aides-soignantes et Secrétaires,

A Madame la Bibliothécaire qui m'aida dans mes recherches.

P L A N

-:-:-:-:-

- Avant-propos (P. I)

- Introduction (P. 4) :

- I - Rappel de la notion de rémission complète et définition (P. 4)
- 2 - Rappel des différences de pronostic entre l'enfant et l'adulte (P. 5)

- A - Leucémies aigües lymphoblastiques (P. 10) :

I - Méthodes thérapeutiques :

- a) Les drogues :
 - 1) Prednisone (P. 10)
 - 2) Vincristine (P. 11)
 - 3) Rubidomycine (P. 13)
 - 4) L-asparaginase (P. 15)

- b) Le protocole (P. 17)

- généralités
- protocole PARIS 06-LA-66 (P.18)
 - 1) association thérapeutique (P. 18)
 - 2) traitement d'entretien et de réinductions (P. 21)
 - 3) traitement intra-rachidien (P. 21)
 - 4) traitement des rechutes (P. 22)
 - 5) traitement des formes hyperleucocytaires ou hypertumorales (P. 22)

II - Résultats d'ensemble (P.25)

- I - pourcentage des rémissions complètes (P. 25)
- 2 - durée des rémissions. Mode de rechutes (P. 25)
- 3 - durée de vie (P. 29)

III - Description détaillée des observations (P. 31)

- B - Leucémies aigües myéloblastiques (P. 39) :

I - Les drogues : (P. 39)

- a) le méthyl GAG (P. 39)
- b) la cytosine-arabine (P. 40)
- c) la rubidomycine (P. 41)

II - Les protocoles (P. 43) :

I) Associations (P. 43) :

- a) 6-mercaptopurine + méthyl GAG (P. 43)
- b) 6-mercaptopurine + méthyl GAG (P. 44)
+ cytosine-arabinoside + prednisone.

2) Rubidomycine (P. 46) :

- a) traitement d'induction (P. 46)
- b) traitement d'entretien (P. 47)
- c) réinductions (P. 47)

3) Traitement intra-rachidien (P. 47)

III - Traitements de réanimation hématologique nécessaire (P. 51)

- a - isolement (P. 51)
- b - transfusions de plaquettes (P. 51)
- c - infections bactériennes (P. 52)
 - traitement antibiotique
 - transfusion de globules blancs.

IV - Résultats personnels (P. 54)

- I - résultats d'ensemble : fréquence des rémissions (P. 55)
- 2 - analyse des échecs (P. 55)
 - a) les décès en induction (P. 55)
 - b) résistance thérapeutique (P. 60)
- 3 - durée des rémissions (P. 61)
 - a) étude globale
 - b) étude selon traitement.
- 4 - durée de vie (P. 65)
 - a) étude globale
 - b) étude selon le type cytologique
 - c) étude selon le traitement.

V - Description des observations de CAEN (P. 70)

- I - décès en induction (P. 70)
- 2 - résistance thérapeutique (P. 74)
- 3 - rémissions complètes (P. 80)

- Conclusions :

- I - Résultats obtenus (P. 91)
- 2 - Perspectives d'avenir (P. 93)
 - a) immunothérapie dans le traitement des leucémies aigües (P. 93)
 - b) étude de la cinétique cellulaire et implications thérapeutiques (P. 94)

- Bibliographie (P. 100)

- I - Leucémies aiguës de l'adulte. Répartition. Résultats.
(P. 2)
- II - Fréquence de la rémission complète en fonction de l'âge.
(P. 8)
- III - Répartition des différents types cytologiques selon l'âge.
(P. 8)
- IV - L.A.L. Pourcentage des rémissions en fonction de l'âge.
(P. 9)
- V - Pourcentage des rémissions selon le type cytologique.
(P. 6)
- VI - Traitement des L.A.L. Protocole O2.LA.64 et O4.LA.65.
(P. 20)
- VII - Combinaisons médicamenteuses dans le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques.
(P. 45)
- VIII - Résultats des traitements de la rémission complète des leucémies aiguës granulocytaires en fonction des traitements utilisés (clinique des maladies du sang - Professeur J. BERNARD).
(P. 50)
- IX - Traitement des leucémies aiguës. Drogues actives.
(P. 97, 98, 99)

F I G U R E S

- I - Leucémies aiguës de l'adulte. Résultats selon l'âge et le sexe. (P. 3)
- 2 - L.A. Lymphoblastiques de l'adulte. Résultats selon l'âge et le sexe. (P. 26)
- 3 - L.A. lymphoblastiques de l'adulte. Durée médiane de survie. (P. 27)
- 4 - L.A. lymphoblastiques de l'adulte. Durée médiane de la 1ère rémission complète. (P. 28)
- 5 - Leucémies aiguës non lymphoblastiques de l'adulte. Type cytologique selon l'âge et le sexe. (P. 56)
- 6 - L.A. autres que lymphoblastiques. Traitements d'induction selon l'âge et le sexe. (P. 57)
- 7 - Leucémies aiguës de la série granulocytaire. Résultats thérapeutiques selon l'âge et le sexe. (P. 58)
- 8 - Leucémies aiguës de l'adulte autres que lymphoblastiques. Taux global de survie. (P. 66)
- 9 - Leucémies aiguës de l'adulte autres que lymphoblastiques : taux de survie chez les malades non décédés en induction. (P. 67)
- 10 - Leucémies aiguës de l'adulte autres que lymphoblastiques. Durée médiane des rémissions selon la méthode actuarielle. (P. 63)
- II - Leucémies aiguës de l'adulte autres que lymphoblastiques. Taux de survie chez les malades ayant pu être mis en rémission complète. (P. 68)
- 12 - Leucémies aiguës de l'adulte autres que lymphoblastiques. Traitement d'induction par la rubidomycine. Résultats selon l'âge et le sexe. (P. 71)
- 13 - Traitement d'induction par la rubidomycine. Résultats selon la dose reçue. (P. 64)
- 14 - Taux de survie des malades soumis au traitement par la rubidomycine et non décédés en induction. (P. 72)
- 15 - SAT..... L.A. indifférenciée. Résistance thérapeutique. (P. 77)
- 16 - BOU..... Induction de la rémission complète. (P. 82)

- I7 - Madame JAC..... Induction de la 1ère rémission complète. (P. 84)
- I8 - Madame JAC..... Traitement de la 1ère rechute. (P. 86)
- I9 - PIT..... Traitement d'induction. (P. 90)

[illegible]

Au cours des trois années écoulées (de 1968 à Novembre 1971), trente six malades adultes ont pu être traités et suivis dans les services du Professeur J. LEMENAGER et du Professeur J. PORIN, selon les protocoles thérapeutiques fournis par le Professeur Cl. JACQUILLAT (service de chimiothérapie du Professeur J. BERNARD) et la plupart des traitements ont été menés en étroite collaboration avec ce service.

Dans ce travail, nous présentons d'abord sous forme de tableau les résultats globaux obtenus au CHU de CAEN, en premier lieu selon le type cytologique de L.A, puis selon l'âge et le sexe. Une courte introduction rappelle les différences pronostic entre les L.A de l'enfant et celles de l'adulte. Nous exposons ensuite les chimiothérapies appliquées dans les six cas de leucémie aigüe lymphoblastique, les résultats obtenus et les observations de malades. Le chapitre suivant traite des leucémies aigües de la série granulocytaire selon le même plan.

— • —

	DECES en Induction	Résistance Thérapeuti- que	R.C.	TOTAL
LEUCEMIE aigüe lymphoblastique.....	0	0	6	6
LEUCEMIE aigüe myéloblastique.....	5	9	4	18
LEUCEMIE aigüe indifférenciée.....	2	1	4	7
Acutisation de L.M.C.....	0	1	2	3
LEUCEMIE aigüe promyélocytaire.....	0	1	0	1
ERYTHROLEUCOSE.....	0	1	0	1
TOTAL.....	7	13	16	36

TABLEAU I - LEUCEMIES AIGUES DE L'ADULTE

=====

Répartition - Résultats.

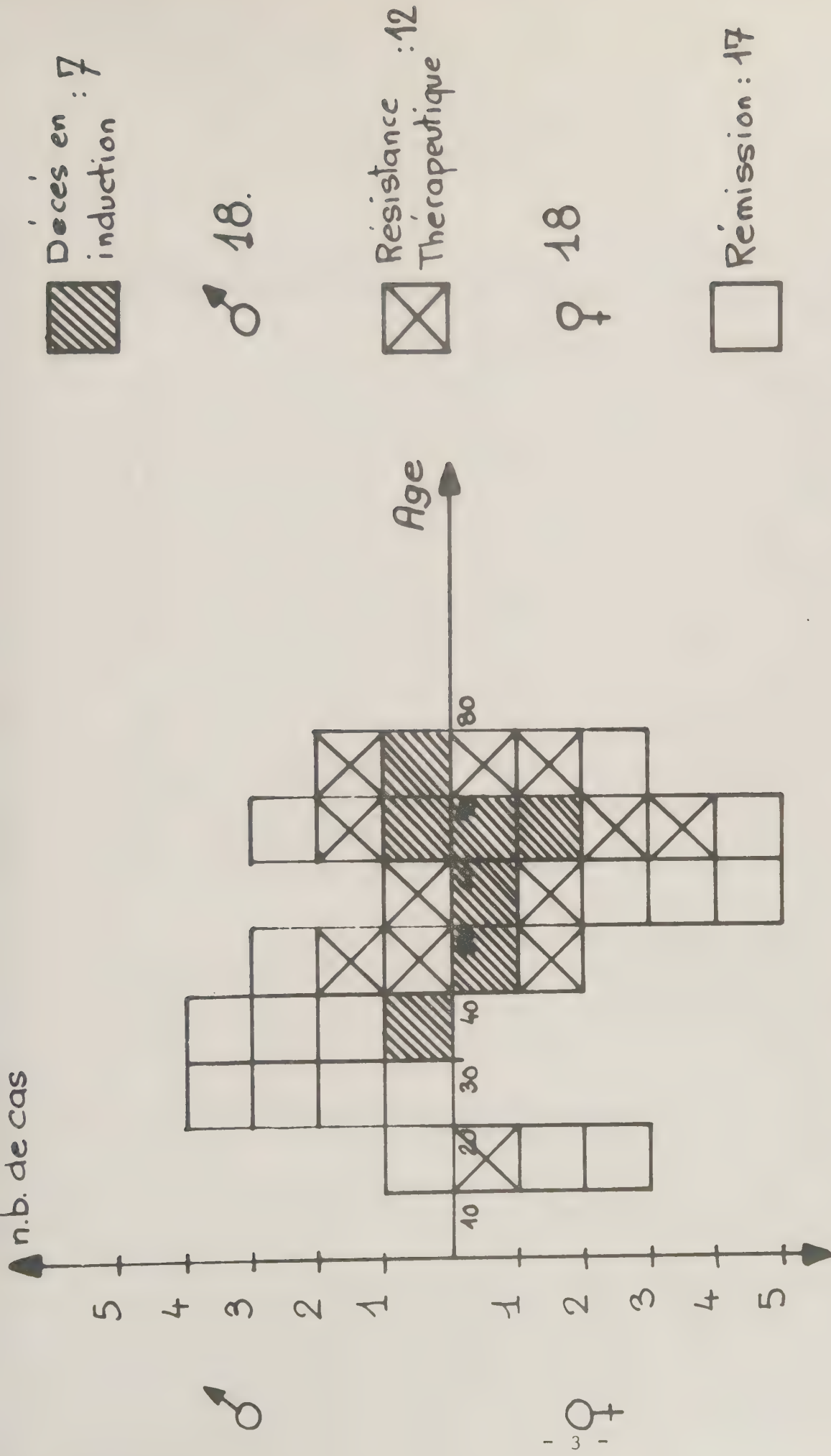


Fig 1- LEUCEMIES AIGUES de L'ADULTE.
 - Résultats selon l'âge et le sexe.

INTRODUCTION

I - RAPPEL DE LA NOTION DE REMISSION COMPLETE ET DEFINITION.

"La rémission complète des leucémies aigües est un des phénomènes les plus remarquables de l'hématologie clinique; un malade, souvent jeune, est atteint de la plus grave des maladies sanguines; un traitement est institué; quelques jours, quelques semaines plus tard, le sang, la moelle, redevenus normaux sont apparemment identiques au sang et à la moelle d'un sujet sain; la situation clinique apparaissait dramatique, le sujet apparaît guéri, peut reprendre une activité scolaire ou professionnelle normale. Quelques mois, parfois, quelques années plus tard, survient la rechute; celle-ci encore inéluctable dans presque la majorité des cas, ne semble survenir qu'après plusieurs années d'évolution dans certaines leucémies aigües privilégiées au long cours, et pour certaines d'entre elles, on a pu murmurer le mot de guérison" (Cl. JACQUILLAT et M. WEIL - Revue Médicale de la Suisse Romande - 1969) (67). (16-32).

Sous le nom de rémission complète est défini un état tel que rien ne permet de distinguer le leucémique en rémission d'un sujet normal, avec nos moyens actuels d'investigation (5, 12, 18, 70, 71).

Les critères exigibles sont triples

a) examen clinique strictement normal.

b) sang normal :

- chez l'adulte, sont exigés : un taux d'hémoglobine égal ou supérieur à 14 g/100 ml, chez l'homme, égal ou supérieur à 13 g/100 ml chez la femme; un nombre de globules blancs égal ou supérieur à $4.000/\text{mm}^3$ et inférieur à

10.000/mm³; un nombre de polynucléaires neutrophiles égal ou supérieur à 2.200/mm³; un nombre de plaquettes comptées par la méthode employant le liquide de Piette et le microscope à contraste de phase, égal ou supérieur à 200.000/mm³.

c) moelle normale :

moelle riche, polymorphe; proportion d'hémoblastes inférieure à 5 %. Equilibre habituel entre les lignées érythroblastique et granulocytaire (1/3), mégacaryocytes voisins de 6/10.000 éléments médullaires; proportion de cellules mononucléées inférieure à 15 %. (J. BERNARD et Col. Etude de la rémission complète des leucémies aiguës).

MATHE exige des investigations systématiques plus approfondies pour définir un état d'éraction complète des cellules leucémiques : exploration par ponction et par biopsie de plusieurs secteurs de la moelle osseuse, examen du liquide céphalorachidien, d'un frottis de ponction de testicule, du foie et du rein (9).

Une durée minima de cet état est-elle exigible pour parler de rémission complète ? Théoriquement non. Cependant, lorsque cette durée est brève, la rechute rapide, on peut soupçonner qu'un important foyer leucémique, médullaire ou extra-médullaire, est resté présent pendant cette période; certains foyers abdominaux profonds, de nombreux territoires médullaires restent inaccessibles à l'exploration courante.

L'école de Jean BERNARD n'admet, dans le cadre des rémissions complètes, que les cas où l'état normal, clinique, sanguin et médullaire a persisté pendant plus d'un mois.

II - RAPPEL DES DIFFERENCES DE PRONOSTIC ENTRE L'ENFANT ET L'ADULTE.

Les différences de pronostic entre l'enfant et l'adulte ne peuvent être envisagées qu'à la lumière des divers facteurs influençant la fréquence de la rémission complète.

Ces divers facteurs sont :

- 1) Le type cytologique de la leucémie aigüe et sa corrélation avec
- 2) L'âge,
- 3) Le sexe, les signes cliniques, l'hémogramme initial, le délai entre début clinique et hématologique et début du traitement, ne sont que plus accessoires dans la différence de pronostic entre enfant et adulte.

Le type cytologique est, de l'avis de tous les auteurs, le facteur le plus important influençant la fréquence de la rémission complète; il est de plus statistiquement en relation plus ou moins étroite avec l'âge des malades. Les leucoses lymphoblastiques présentent seules un pourcentage élevé de rémissions complètes.

Type cellulaire	Nombre de leucoses	Nombre de rémissions complètes	%
Leucémies lymphoblastiques...	180	112	62 %
Leucémies myéloblastiques....	80	10	12,5 %
Leucémies promyélocytaires...	25	3	12 %
Leucémies histiomonocytaires.	15	1	6,6 %

TABEAU V - D'après J.BERNARD et BOIRON

=====

Etude de la Rémission Complète des leucémies aigües. N.R.F. Hématologie 1962.

Or, la moyenne d'âge des malades est très différente selon le type cytologique :

L.A.L. 13,8 ans.

L.A.M. 30,7 ans.

La fréquence de la rémission complète diminue avec l'âge (cf. tableau II) et ce fait est dû en grande partie à la prédominance du type cytologique lymphoblastique chez l'enfant (cf. tableau III).

Mais cette diminution n'est pas due uniquement au type cyto-
logique. A l'intérieur même de la série des leucémies lym-
phoblastiques, le pourcentage des rémissions diminue avec l'â-
ge (cf. tableau IV).

Il existe une nette diminution de la fréquence des
rémissions à partir de l'âge de 9 ans; l'âge moyen des su-
jets ayant eu une rémission complète est de 7,8 ans, celui des
sujets n'en ayant pas eu est de 17,1 ans et ce à l'aide de thé-
rapeutiques strictement similaires. Les raisons de cette dif-
férence restent inconnues (12, 15, 45, 47).

-:-

Age des sujets	Nombre de cas de leucoses	Nombre de rémissions complètes	Pourcentage de rémissions complètes.
0 - 4 ans	72	48	66
5 - 8 ans	55	33	60
9 - 12 ans	43	13	30
13 - 16 ans	32	14	43
17 - 20 ans	17	8	47
21 - 40 ans	38	6	15,5
41 - 60 ans	28	4	14
61 - 80 ans	15	0	0

TABEAU II - Fréquence de la rémission complète en fonction de l'âge.

des sujets	Nombre de Leucémies	Leucémies lymphoblas- tiques.	Leucémies myéloblas- tiques.	Leucémies promyélo- cytaires.	Leucémies histioblas- tiques.
- 4 ans	72	59	8	3	2
- 8 ans	55	42	7	6	0
- 12 ans	43	26	10	5	2
- 16 ans	32	22	7	3	0
- 20 ans	17	9	7	1	0
- 40 ans	38	11	21	5	1
- 60 ans	28	6	13	2	7
- 80 ans	15	5	7	0	3

TABEAU III - Répartition des différents types cytologiques selon l'âge.

Leucoses lymphoblastique	0-4 ans	5-8 ans	9-12 ans	13-16 ans	17-20 ans	21-40 ans	41-60 ans	61-80 ans
Nombre total.....	59	42	26	22	9	II	6	5
Rémissions complètes	47	31	12	II	5	4	2	0
Pourcentage.....	79 %	73 %	46 %	50 %	55 %	36 %	33 %	0 %

TABLEAU IV - Leucémies aigües lymphoblastiques -

Pourcentage des rémissions en fonction de l'âge.

Ces trois tableaux (II - III - IV) résultent de l'analyse faite de 300 observations
par le Professeur Jean BERNARD et collaborateurs
en 1962.

A - LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES

=====

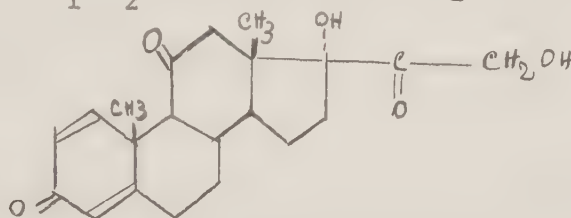
I - METHODES THERAPEUTIQUES.

Nous ferons un bref rappel pharmacologique des drogues utilisées dans le traitement actuel des leucémies aigües lymphoblastiques avant d'envisager le protocole de traitement.

a) Les drogues :

I- PREDNISONE : Blood 1970. Ernst et Killmann.

- C'est un dérivé de la cortisone par déshydrogénation sélective en C₁-C₂, appelé encore Δ cortisone de formule



- Sa demi-vie est en moyenne de 180 minutes.
- Le taux sanguin maximal est obtenu au bout de deux heures.
- Ce taux sanguin n'est réduit de moitié qu'au bout de six heures.
- Rappelons quelques propriétés de la prednisone dans le domaine hématologique : elle augmente la résistance capillaire et réduit le temps de saignement.

L'érythropoïèse est assez nettement stimulée ainsi que la leucopoïèse, stimulation portant essentiellement sur les polynucléaires neutrophiles, les autres éléments blancs subissant, au contraire, une réduction franche de leur nombre, que ce soient les basophiles, les éosinophiles, qui peuvent disparaître à peu près complètement, ou les lymphocytes.

Une étude récente sur les leucémies aigües lymphoblastiques montre les profonds effets des cortisoniques sur le cycle cellulaire des lymphoblastes; notamment la fraction de lymphoblastes en phase de synthèse du D N A est réduite dans un délai très court après la mise en traitement. Peter ERNST et Sven-Aage KILLMANN (Blood-1970), étudiant par autoradiographie et l'ultramicrospectrophotométrie les lymphoblastes de leucémies

aigües lymphoblastiques marqués à la thymidine tritiée ont montré que la prednisone agit non seulement sur les blastes proliférants mais également sur les cellules quiescentes. A côté de son effet général cytotoxique, la prednisone agirait en détruisant les lymphoblastes en phase G_I ou bloquerait l'évolution entre le stade G_I et le stade S. Le mécanisme d'action des corticostéroïdes pourrait être une inhibition de la synthèse du R N A par inhibition de la R N A polymérase. (4I).

Les protéines sériques subissent une diminution de leur chiffre global portant essentiellement sur les alpha-2-globulines et les gamma-globulines. Conséquence de la réduction des gamma-globulines et des lymphocytes, les anticorps circulants seraient diminués, cette diminution paraissant plus accentuée sur les anticorps anormaux retrouvés dans les phénomènes auto-immunitaires.

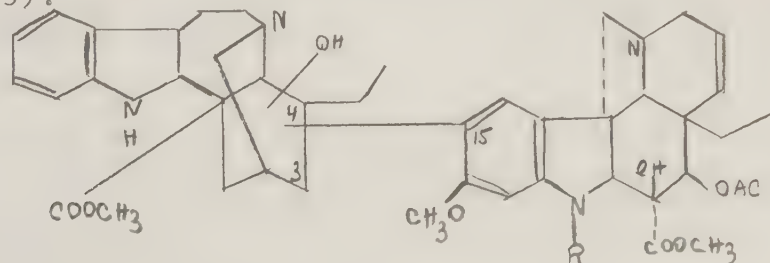
- Nous ne ferons que mentionner les risques toxiques bien connus de la prednisone :

- Cushing,
- Hypertension,
- Diabète,
- Myopathie,
- Troubles psychiques,
- Troubles gastriques.

- Employée seule à des doses fortes (égales ou supérieures à 3 mg/kg de poids/jour), la prednisone ne permet d'obtenir que 45 % de rémissions complètes dans les L.A.L. de l'adulte. Nous verrons plus tard sa posologie d'emploi en association lors de l'étude des protocoles de traitement (7I).

2- VINCRIStINE ou LEUCOCRIStINE :

La vincristine est un alcaloïde de la pervenche, chimiquement proche de la vincaléucoblastine, mais possédant un spectre d'action plus étendu, expérimenté pour la première fois par KARON et COLL. (1962). Ce serait vraisemblablement un antagoniste de l'acide glutamique. Elle agirait par arrêt de la multiplication cellulaire en métaphase résultant d'une inhibition de la formation du fuseau et par inhibition de la synthèse de R N A et D N A (73).



vincaléucoblastine R = CH₃ (Velbé)

leucocristine R = CHO (Vincristine)

Elle est administrée en perfusion veineuse faite une fois par semaine à la posologie moyenne de 2 mg/m² par injection, deux à huit injections au total. La rémission complète, obtenue dans 55 à 60 % des cas lorsqu'elle est employée seule, dure en moyenne deux mois.

L'absence de résistance croisée entre la vincristine et les autres médicaments de la leucémie aigüe permet d'employer le plus souvent cet alcaloïde de la pervenche en combinaison ou en association thérapeutique (6, 18, 60, 61, 63, 71).

Accidents :

- les cytopénies : elles sont les unes précoces, après la première ou la deuxième injection, souvent importantes (leucopénie à 400 leucocytes par exemple), souvent réparées en quelques jours et annonçant la rémission complète. Les autres sont plus tardives (cinquième ou sixième injection), survenant surtout lorsque la rémission est difficilement obtenue (formes hyperleucocytaires, erreurs ou retards de la thérapeutique), plus graves, plus lentement et moins facilement corrigées.

- une polynévrite assez souvent pseudo-myopathique peut s'annoncer par une diminution des réflexes ostéotendineux ou un ptosis. On recherchera ces signes quotidiennement systématiquement. Cette polynévrite régressera progressivement après arrêt du traitement mais si ces troubles nerveux périphériques sont rarement gênants lors des premières cures de vincristine, ils peuvent troubler les traitements itératifs rapprochés.

- dans 9 cas sur 160 malades traités par la vincristine (Jean BERNARD et Coll.), sont apparues des convulsions, surtout observées lors des rechutes et lorsque la posologie devient élevée (4 mg/m²). Elles sont généralement résolutives. Le gardénal associé au Valium est efficace. Une hémiplégie durable a persisté dans un cas (71).

- des douleurs abdominales très vives avec arrêt des matières et des gaz et ballonnement abdominal peuvent se produire, soit immédiatement après une injection, soit deux ou trois jours après. L'amélioration est toujours lente.

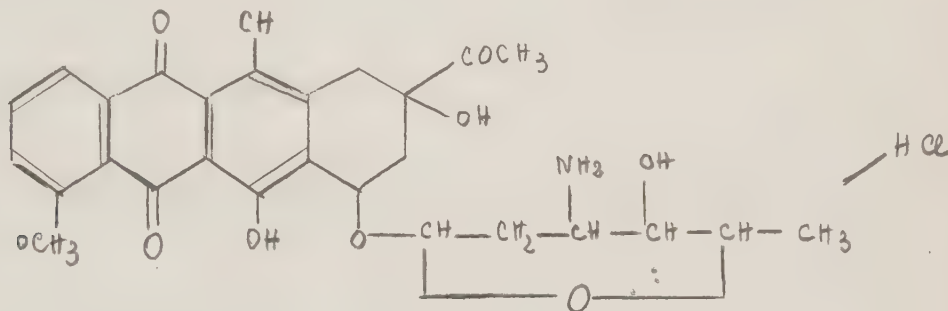
- enfin l'alopécie peut être rapidement complète mais se répare lentement.

En dépit de ces quelques complications, l'emploi de la vincristine n'est pas trop malaisé. Lors de son association aux corticoïdes, employés à fortes doses, on a pu constater que la tolérance aux corticoïdes était excellente.

3- RUBIDOMYCINE (34) :

Extrait par DUBOST, MARAL et GANTER, à partir de deux souches de streptomyces coeruleso-rubridus en 1962, c'est le premier antibiotique capable de provoquer fréquemment la rémission complète d'une leucémie aigüe. Ultérieurement des produits analogues ont été isolés de champignons différents : la daunomycine, considérée comme identique à la rubidomycine fut isolée à Milan par DI MARCO en 1963-1964; la rubomycine, très proche, est étudiée en Union Soviétique par GAUSE en 1965. Elles appartiennent au groupe des anthracyclines.

Elle est active sur diverses tumeurs malignes expérimentales, en particulier sur certaines leucémies murines greffées : leucémie A K R, leucémie aigüe lymphoblastique greffée sur C₅₇ B_{1/6} et leucémie L 1210, où son action est remarquable, mais également sur les sarcomes 180, des adéno-carcinomes mammaires TM, Mn, TMS, le réticulo-sarcome C₅₇ B_I et le sarcome provoqué par le benzopyrène.



Constitution probable de la rubidomycine,
d'après ARCAMONE et Coll.

(J. AMER. Chem. Soc. 1964 - 86) (4).

L'analyse de son mécanisme d'action a révélé, à de faibles concentrations, une forte activité mitostatique *in vitro*; elle altère la structure chromosomique et perturbe d'abord le métabolisme de l'A D N, et ensuite celui de l'A R N. Il ne semble pas que son action sur le métabolisme énergétique cellulaire soit la cause de son activité. La rubidomycine est un immuno-dépresseur. Elle a été employée chez l'homme dans le traitement des leucémies, des sarcomes et de certains épithéliomas (37, 39, 72, 84).

La posologie moyenne est de 0,5 à 2 mg/kg/jour (15 à 70 mg/m²), par voie veineuse. Le rythme des injections est variable avec les indications, quotidien dans le traitement des leucémies aiguës, tous les 2 ou 3 jours dans le traitement des autres hémopathies malignes et des cancers. La dose cumulative totale de rubidomycine ne doit pas dépasser 25 à 30 mg/kg (750 à 900 mg/m²), administrés en 6 mois.

Trois sortes d'accidents sont à craindre :

- des aplasies médullaires, mais celles-ci précèdent nécessairement la rémission dans le traitement des leucémies aiguës, il faut en prendre délibérément le risque. Elles sont remarquables par leur fréquence, leur rapidité et leur gravité. Il faudra lutter avec beaucoup de vigueur contre ces insuffisances médullaires graves par des perfusions d'antibiotiques, des transfusions de plaquettes et des leucophérèses.

Il convient d'opposer les aplasies précoces, généralement brèves, cliniquement assez bien supportées et plus faciles à traiter, aux aplasies qui surviennent tardivement chez des malades qui ont déjà reçu sans succès des thérapeutiques antileucémiques pendant plusieurs semaines. Cette aplasie est plus profonde, difficile à contrôler, chez des malades fatigués dont les résistances sont affaiblies.

- des accidents cardio-vasculaires : l'insuffisance cardiaque aiguë par action directe de la rubidomycine sur le myocarde est l'accident à craindre surtout lors de l'emploi de doses cumulatives importantes (25 à 30 mg/kg) au cours d'un traitement prolongé (82).

La prévention des accidents paraît devoir comporter les mesures suivantes :

- Eviter les doses cumulatives importantes de rubidomycine. Eviter d'employer ce médicament comme traitement d'entretien; se limiter à une dose totale de 25 mg/kg.
- Procéder à un examen clinique, radiologique et électrocardiographique avant le début du traitement, et rejeter les sujets porteurs d'une cardiopathie.
- Effectuer une surveillance de la fréquence cardiaque. Toute tachycardie doit être considérée comme un signe d'alarme.
- Surveiller le volume de la silhouette cardiaque sur les clichés thoraciques répétés.
- Guetter l'apparition de modifications éventuelles de l'E.C.G., en particulier des troubles de repolarisation.

- d'autres accidents et incidents :
en dehors des deux accidents graves étudiés, le produit est généralement bien toléré.

Des nausées discrètes après l'injection lui ont été attribuées.

Il n'existe pas d'altération des fonctions hépatiques et rénales.

L'alopécie au décours du traitement d'attaque est fréquente; elle se répare sous traitement d'entretien pendant la rémission.

Des ulcérations buccales très douloureuses avec stomatite peuvent survenir, contemporaines d'une aplasie profonde et durable.

Des crises convulsives ont été observées, rarement.

Enfin, il faut rappeler la causticité locale du médicament si l'injection n'est pas strictement endoveineuse.

Il ne semble pas exister de résistance croisée avec les autres médicaments antileucémiques (6, 21, 22, 56, 59, 64, 65, 80, 90, 106, 107).

4- L'ASPARAGINASE :

La découverte de l'action de l'asparaginase sur certaines affections malignes de l'homme a suivi plusieurs étapes.

En 1920, un chercheur italien, CLEMENTI, étudiant les enzymes dégradant les acides aminés, découvre dans le sérum de cobaye une enzyme détruisant l'asparagine.

Beaucoup plus tard, KIDD observe l'action inhibitrice du sérum de cobaye sur certaines leucémies transplantées de la souris. MAC COY note la présence indispensable de l'asparagine à la culture in vitro de certaines cellules tumorales du rat (75).

Ce n'est qu'en 1963 que BROOME démontre que l'action antileucémique du sérum de cobaye est due à l'asparaginase. Un an plus tard, MASHBURN démontre que la L-asparaginase préparée à partir de Escherichia Coli est active contre certaines leucémies de la souris (30, 85, 27, 28, 29).

Les essais en clinique humaine commencent en 1965 avec DELOWNY. HILL est le premier à obtenir une rémission complète de leucémie aigüe lymphoblastique (58).

La seule asparaginase actuellement employée est extraite de Escherichia Coli qui produit 2 asparaginases ECI et EC2, différentes par leur pH optimum d'action, leur poids moléculaire, leur stabilité dans les liquides biologiques. Seule EC2 est douée d'activité antileucémique.

Le mécanisme d'action de l'asparaginase sur les cellules normales et néoplasiques serait une diminution drastique de l'asparagine endo et exo-cellulaire entraînant l'arrêt de la synthèse protéique dans les cellules sensibles. Les cellules asparagino-sensibles ne présenteraient pas un déficit total en asparagino-synthétase, mais seraient des cellules dans lesquelles l'activation de l'asparagino-synthétase par l'abaissement de l'asparagine libre, serait faible et fugace. Les caractères particuliers du système de synthèse de l'asparagino-synthétase dans les cellules sensibles pourraient correspondre soit à une modification des caractéristiques d'inhibition, soit à un catabolisme excessif en glutamine par une glutaminase, en ATP par une ATPase, etc..... ou à une carence de ces éléments par modification de la perméabilité cellulaire, soit à une

mutation au niveau des gènes régulateurs, ce qui pourrait se produire par la formation d'un répresseur muté inactif.

La mort des cellules sensibles survient rapidement sous l'action de l'asparaginase. Il n'est pas démontré que l'asparagine soit un métabolite absolument essentiel à la survie tissulaire. L'enzyme pourrait libérer à l'intérieur des cellules des métabolites toxiques; d'un autre côté, l'asparaginase provoque une activation importante et rapide des ribonucléases cellulaires dont le rôle n'est pas encore apprécié avec certitude (27, 28).

L'asparaginase est essentiellement un traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques et elle a été utilisée de cette manière dans notre série de L.A. (23, 35, 69, 108).

Dans ce type de leucémies, un résultat notable serait obtenu dans environ la moitié des cas (55, 71, 87, 95, 96).

Employée seule en traitement d'induction, il faut l'administrer pendant quinze jours environ, à la dose de 1000 U/kg/jour. L'installation de la rémission complète est souvent lente, 3 à 4 semaines. Il ne faut pas poursuivre l'administration plus de 3 semaines.

Les rémissions complètes obtenues sont peu durables.

Donnée par voie générale, l'asparaginase peut faire régresser les localisations neuro-méningées.

Plusieurs types d'accidents toxiques sont à craindre :

a) accidents immuno-allergiques :

- fièvre (30 % des cas), urticaire ou oedème de Quincke (5 % des cas) sont observés précocément. Ils semblent être variables selon les lots.

- des accidents ayant les caractères d'un choc protéique peuvent également se voir.

La pratique d'intradermo-réaction à l'asparaginase avant le début du traitement pourrait laisser prévoir leur survenue dans un certain nombre de cas.

b) désordres hépatiques :

ils constituent la vraie toxicité de l'asparaginase. Chronologiquement on observe :

- une chute du cholestérol, comprise entre 1g et 1,5 g.

- une hypoalbuminémie inférieure à 20 g/l, dans la moitié des cas.

- une élévation des phosphatases alcalines, supérieures à 10 U.K dans 50 % des cas.

- une hyperbilirubinémie indirecte modérée.
- les transaminases s'élèvent peu et rarement.

En général, ces troubles régressent à l'arrêt du traitement. Cependant, quelques cas d'insuffisance hépatique mortelle ont été observés. La stéatose hépatique semble fréquente.

c) troubles de la coagulation :

La diminution du taux de fibrinogène circulant paraît très fréquente, assez souvent inférieure à 1 g/l. Lorsqu'elle est importante, une diminution du taux de plasminogène circulant s'y associe. Ces deux anomalies se corrigent à l'arrêt du traitement.

Le complexe prothrombique et le facteur VIII sont rarement touchés.

d) d'autres accidents :

Il semble qu'il puisse se produire des accidents pancréatiques (comme un diabète) et des accidents cérébraux à type de dépression, troubles de la personnalité, confusion mentale (83).

Anorexie, nausées, vomissements ont également été notés.

Du fait de son mode d'action particulier, l'asparaginase a été prescrit en association avec les drogues du protocole 06.LA.66. Le résultat en est une légère augmentation du pourcentage de rémissions complètes, et des rémissions complètes plus rapidement obtenues (70).

Dans notre série, ce protocole a été appliqué, mais uniquement lors des rechutes. On a donné 1000 U/kg/jour d'asparaginase pendant cinq à sept jours soit avant, soit en même temps que les drogues du protocole 06.66.

b) Le protocole :

En l'état actuel, le traitement des leucémies aigües se propose trois objectifs principaux :

- augmenter le taux des rémissions complètes.
- allonger la durée moyenne de la survie en recherchant essentiellement à allonger la durée de la première rémission (71).

SKIPPER, étudiant la leucémie greffée L 1210 de la souris, a établi la relation directe existant entre la survie des souris greffées et le nombre de cellules leucémiques présentes dans l'organisme (104). La brièveté de la rémission complète après un traitement d'induction de prednisone ou de vincristine paraît bien montrer que la diminution du taux des hémoblastes provoquée par ces médicaments n'est que

partielle, l'inutilité de la poursuite des médicaments de l'induction s'explique par la multiplication exponentielle des cellules leucémiques débordant le traitement qui n'agit que sur une proportion constante de cellules malignes.

Ces données conduisent à la conception de traitements intermittents : c'est ainsi que l'administration intermittente de méthotroxate au cours d'un traitement d'entretien classique porte la durée médiane de rémission à 12 mois, alors que cette durée est de 7 mois avec le méthotroxate ou la 6-mercaptopurine quotidien; c'est ainsi que l'application d'associations massives (V.A.M.P.) (B.I.K.E.), visant une destruction maximale initiale, allonge notablement la durée de la rémission non entretenue. Cependant, la tolérance de l'hôte limite les doses qui peuvent être utilisées et la durée médiane des rémissions non entretenues n'est que de 4 mois pour le V.A.M.P., de 5 mois pour le B.I.K.E.; ces résultats, finalement décevants, font penser que, quelle que soit la vigueur du traitement initial, il doit être poursuivi durant un certain temps pour avoir quelque chance de réaliser la destruction visée par les auteurs américains (1, 31, 48, 51, 89, 102, 113).

Ainsi est née l'idée de combiner les données précédentes en appliquant un traitement d'induction vigoureux mais ne visant pas la destruction totale, un traitement d'entretien destiné à contenir au moins partiellement le nombre des cellules leucémiques et un traitement de réinduction utilisant périodiquement en cures brèves les médicaments de l'induction (61, 63).

Nous rappellerons brièvement sous forme de tableau (VI) les différents protocoles et traitements appliqués successivement pour nous arrêter plus longuement sur l'association prednisone-vincristine-rubidomycine (protocole Paris 06 LA 66) auquel ont été soumis 5 adultes atteints de L.A.L., le sixième ayant eu en attaque prednisone-6-mercaptopurine et le 06.LA.66 en réinductions et entretien.

Protocole PARIS 06 LA 66

I) Association thérapeutique :

La triple association prednisone-vincristine-rubidomycine est certainement actuellement le meilleur traitement d'attaque des leucémies aiguës lymphoblastiques. Sur 6 malades, 5 ont été traités selon ce protocole, 5 rémissions complètes ont été obtenues (20, 34, 92, 108).

a) Traitement d'induction :

Il associe la prise quotidienne de prednisone per os, à la dose de 3 mg/kg ou 100 mg/m², à des perfusions hebdomadaires intra-veineuses de sérum physiologique dans la tubulure desquelles on injecte 60 mg/m² de rubidomycine et 1 mg/m² de vincristine, la première semaine, 2 mg/m² les semaines suivantes. On poursuit cette association jusqu'à la rémission complète.

Il est indispensable d'ajuster la thérapeutique dans certaines conditions.

b) Ajustements thérapeutiques :

Chaque injection de rubidomycine-vincristine, en raison de la rapidité d'action et de la possibilité d'aplasies profondes, doit être précédée d'une numération formule sanguine et d'un myélogramme.

Ce myélogramme étudiera l'infiltration blastique et la richesse cellulaire qui est classée de la manière suivante au petit objectif :

- 0 = moelle aplasique : pas d'éléments cellulaires.
- 1 = moelle très pauvre : 1 à 15 cellules par champ.
- 2 = moelle pauvre : 15 à 30 cellules par champ.
- 3 = moelle normale : 30 à 60 cellules par champ.
- 4 = moelle riche : 60 cellules par champ en plus.

cette classification supposant l'étude de différents points de l'étalement à plusieurs examens successifs.

Les perfusions de vincristine-rubidomycine ne sont poursuivies que si la moelle est blastique (lymphoblastes $> 5\%$) et de cellularité 3 ou 4. Si la cellularité est de 2, l'injection n'est faite que si les globules blancs sont supérieurs à 1 500/mm³. Lorsque la moelle est 0, 1 ou 2 (avec GB $< 1\ 500$), on retarde l'injection de 2-3 jours, qui ne sera faite qu'après nouveau contrôle et avec les mêmes précautions, car il est fréquent, dans ce dernier cas, que la rémission survienne sans nouvelle injection. Si celle-ci était pratiquée, elle pourrait compléter l'aplasie avec tous les risques septicémiques qu'elle comporte.

Si après deux semaines de traitement la moelle reste 3 ou 4 et contient plus de 50 % de lymphoblastes, les doses de la 3ème injection sont augmentées : vincristine 3 mg/m², rubidomycine 90 mg/m², doses qui seront poursuivies pour les autres injections si la chute de la blastose est supérieure ou égale à 65 % du chiffre initial; sinon, nouvelle augmentation : vincristine 4 mg/m², rubidomycine 120 mg/m². On doit alors prescrire barbituriques et diazepam pour éviter les accidents convulsifs éventuels de la vincristine.

c) Tolérance de la phase initiale :

La tolérance clinique est généralement bonne, une alopecie transitoire est la règle chez plus de la moitié des malades.

Les perfusions peuvent être suivies d'accès fébriles; la rapidité avec laquelle des leucopénies souvent sévères apparaissent impose l'hospitalisation. Seul, un traitement antibiotique permet d'éviter que leur soient associées des complications infectieuses.

La chute des plaquettes paraît moins constante, moins profonde et moins durable que celle des globules blancs (71).

INDUCTION

Prednisone : 120 mg/m²/jour.
Vincristine: 2 mg/m²/semaine.



ENTRETIEN

6-mercaptopurine : 90 mg/m²/jour/p.o.
Méthotrexate : 15 mg/m²/semaine.



REINDUCTIONS 02 LA 64

tous les 6 mois

- Vincristine : 1 puis 2 mg aux jours 1, 7, 15.
- Prednisone : 120 mg/m² du jour 1 au jour 15.
- Méthotrexate : I.R. 3 injections 10, 11 et 12 mg/m².

REINDUCTIONS 04 LA 65

à 2, 4, 7, 11, 16...mois

- Vincristine : 1 puis 2 mg/m² aux jours 1 et 7.
- Prednisone : 120 mg/m² du jour 1 au jour 7.
- Methotrexate : I.R. 3 injections à partir du 7ème mois : 10, 11 et 12 mg/m².

TABLEAU VI : Traitement des leucémies aigües lymphoblastiques

=====

Protocoles 02 LA 64 et 04 LA 65.

(Paris - Hôpital Saint-Louis - Service du
Professeur J. BERNARD).

d) S'il persiste un foyer leucémique contrastant avec des examens hématologiques normaux, les foyers seront traités par radiothérapie locale (testicules, adénopathies, tumeurs), les traitements de consolidation et d'entretien étant entrepris dans les délais normaux.

2) Traitement d'entretien et de "réinductions" :

Quinze jours après la rémission complète, une perfusion de consolidation de rubidomycine (30 mg/m²) et de vincristine (2 mg/m²) est pratiquée.

Puis un traitement d'entretien associant 6-mercaptopurine (90 mg/m² per os par jour) le lendemain de la première réinduction du 15^{ème} jour, arrêté 15 jours plus tard au 1^{er} mois, et repris entre les réinductions, et méthotrexate (15 mg/m²/semaine) par voie intra-musculaire, est entrepris (toutefois le méthotrexate n'est commencé qu'après la réinduction du 1^{er} mois, 7 jours après la deuxième perfusion).

Les traitements de "réinduction" sont prévus au 1^e, 2^e, 4^e, 7^e, 11^e mois, puis tous les six mois. Le traitement d'entretien est arrêté pendant une semaine au cours de laquelle sont repris les médicaments d'attaque : prednisone : 100 mg/m²/jour, pendant 7 jours, vincristine : 1 mg/m² le premier jour, 2 mg/m² le huitième jour, rubidomycine : 1 mg/kg les mêmes jours que la vincristine. A partir du 7^{ème} mois, les réinductions comprennent 14 jours de prednisone et trois injections de vincristine-rubidomycine aux jours 1, 8 et 15, car c'est à cette date que les rechutes sont les plus fréquentes. Les perfusions ne seront faites que si le nombre des polynucléaires neutrophiles est supérieur à 1 000, l'état clinique bon, s'il n'existe ni fièvre, ni pneumopathie, ni ulcérations buccales.

A la fin de la réinduction, alors que la prednisone est progressivement arrêtée en cinq jours, la 6-mercaptopurine est reprise, dès le lendemain de la deuxième perfusion de vincristine-rubidomycine, si le nombre des polynucléaires neutrophiles est supérieur à 1 000.

Le méthotrexate sera repris sept jours après la deuxième injection de réinduction si le nombre des polynucléaires neutrophiles est supérieur à 1 000 et s'il n'existe ni fièvre, ni signe de pneumopathie, ni d'ulcération buccale, ni de diarrhée.

3) Traitement intra-rachidien :

En prévention des méningites leucémiques est institué un traitement intra-rachidien systématique (18-71).

A partir de la réinduction du premier mois, deux injections intra-rachidiennes de méthotrexate sont faites (0,2 - 0,3 mg/kg en deux jours) lors de chaque réinduction.

A partir du deuxième mois, une injection I.R. de méthotrexate (10 mg/m²) est faite une fois par mois. Cette semaine là, le méthotrexate intra-musculaire est supprimé.

4) Traitement des rechutes :

a) rechute hématologiques :

Les rechutes ont été traitées en reprenant les médicaments d'attaque et en y adjoignant l'asparaginase à la dose de 1 000 unités/kg par injection. Nous verrons que les résultats obtenus n'ont pas suivi l'espoir soulevé par la découverte de ce nouveau médicament, une partie des échecs pouvant peut-être être mise au compte d'une posologie trop faible.

b) rechutes méningées :

Nous n'avons pas eu à faire face à des rechutes méningées dans nos cas le L.A.L.

En cas de rechutes méningées pures, le traitement consiste en l'injection intra-rachidienne de méthotrexate tous les deux jours de 0,1 - 0,2 puis 0,3 mg/kg jusqu'à la disparition des hémoblastes du L.C.R., le traitement général étant poursuivi sans modification (71).

Nous verrons à l'occasion de l'étude des L.A.M., où nous avons eu une rechute méningée persistante au méthotrexate, que celui-ci peut être relayé par une polychimiothérapie intra-rachidienne et une radiothérapie (98).

5) Traitement des formes hypertumorales ou hyperleucocytaires (globules blancs supérieurs à 100 000) :

Les formes hyperleucocytaires sont également sensibles à ce protocole. La rémission est plus difficilement obtenue, plus tardive, la rechute plus précoce.

La très rapide lyse cellulaire, provoquée par la chimiothérapie, peut entraîner de graves désordres métaboliques et hydro-électriques, en particulier une hyperkaliémie passagère, une hyperazotémie de 2 à 4 g pour 1 000 avec hyperuricémie.

Le traitement sera différé de trois jours au cours desquels seront pratiqués :

- urée sanguine,
- uricurie et uricémie,
- ionogramme sanguin et urinaire.

Il sera institué une diurèse forcée par des boissons alcalines très abondantes, ou des perfusions intraveineuses de sérum glucosé, si la voie orale n'est pas supportée, afin de maintenir l'urée sanguine au-dessous de 1 g pour 1 000 et éviter l'anurie par précipitation de calculs d'urate dans les uretères. L'utilisation de l'allopurinol, commencé dans les jours qui précèdent la mise en route du

traitement permet de diminuer les risques d'hyperuricémie (10 mg/kg pendant 10 à 15 jours).

Ce n'est qu'après trois jours, si l'urée sanguine et l'ionogramme sont normaux, si l'uricémie est inférieure à 80 mg, que sera institué le traitement :

- le premier jour : prednisone : 100 mg/m²
- le deuxième jour : si l'uricémie ne dépasse pas 100 mg et la kaliémie est normale, on fait la perfusion de :
 - . vincristine : 1 mg/m²
 - . rubidomycine : 2 mg/kg.

Si l'uricémie dépasse 100 mg et qu'il existe une hyperkaliémie, on renforce la diurèse, on administre éventuellement du gaxexalate avant d'instituer la chimiothérapie.

L'urée sanguine est répétée quotidiennement, ionogramme et uricémie étant vérifiées tous les deux jours.

Une diurèse convenable doit être assurée pendant toute la période d'induction.

Ce qui précède a été le traitement employé dans la majorité de nos cas. Il convient de noter encore que l'hypothèse d'une rechute précoce après une réinduction ayant comporté de la vincristine, interdit ce dernier médicament en raison de son risque de polynévrites graves et lentement régressives. On propose alors en induction l'association rubidomycine 3 mg/kg/semaine, cytosine-arabinoside 30 mg/m²/semaine en IV. et en entretien, cytosine arabinoside (30 mg/m²/semaine) et méthyl GAG 350 mg/m²/semaine (protocole 02 LA 67); le protocole 02 LA 67 bis associe en induction pendant trois jours consécutifs : cytosine-arabinoside (30 mg/m²/jour), rubidomycine (2 mg/kg/jour I V); endoxan (0,5 g/m²) le premier jour, une deuxième cure étant envisagée s'il persiste un envahissement blastique important de la moelle et si la pente de la chute des globules blancs reste étale; en entretien, on donne : endoxan 1 g/m²/semaine.

Dans le but d'obtenir une rémission plus précoce et donc de raccourcir la phase de neutropénie et de contribuer à agir sur les foyers méningés, l'asparaginase a été associée aux médicaments du protocole 06 LA 66 dans le protocole 01 LA 69.

Une cure de diurèse et d'allopurinol précèdent la mise en route du traitement; le traitement d'attaque comporte au minimum l'administration de 18 jours de corticothérapie à 100 mg/m² (3 mg/kg), de 14 jours d'asparaginase à raison de 1 000 unités/kg/jour, de 3 perfusions de l'association vincristine-rubidomycine même si la rémission complète est obtenue plus précocement et au maximum, si celle-ci tarde à survenir, l'administration de 32 jours de corticothérapie, de 5 injections de vincristine-rubidomycine et de 28 jours d'asparaginase; vincristine et rubidomycine ne sont injectées (2e ou 3e injection) que si la moelle est normale ou riche, avec ou sans blastose, le

nombre de globules blancs n'entrant en ligne de compte que si la moelle est pauvre (il faut alors un nombre de globules blancs supérieur à 100 et considérer leur nombre initial).

Le traitement de consolidation, administré durant deux périodes de quatre semaines séparées par la réinduction du premier mois vise à assurer une prophylaxie méningée; au-delà de la réinduction du deuxième mois, le protocole ne diffère du protocole 06 LA 66 que par l'adjonction de l'asparaginase aux réinductions (1 000 U/kg du jour 2 au jour 8). Ce traitement de consolidation associe 6-mercaptopurine (45 mg/m² la première semaine, 90 mg/m² les semaines suivantes si le nombre de globules blancs est supérieur ou égal à 2 000), et méthotrexate intra-rachidien (10 mg/m² 2 fois par semaine pendant quatre semaines avec une ampoule de Depo Médrol à chaque injection). Si une cytopénie oblige à suspendre le traitement par voie générale, le traitement intra-rachidien est poursuivi en associant de l'acide folinique aux 2/3 de la dose de méthotrexate par voie I.M. 6 heures après l'injection intra-rachidienne.

Au-delà de la réinduction du 2ème mois, le traitement d'entretien habituel (6-mercaptopurine per os et méthotrexate I.R.) est entrepris.

La réinduction du 4ème mois comporte, outre prednisone-vincristine-rubidomycine et asparaginase, deux injections intra-rachidiennes de méthotrexate suivies d'une injection intra-musculaire d'acide folinique en cas de cytopénie. Le méthotrexate intra-rachidien sera poursuivi à raison d'une injection I.R. par mois à partir du 4ème mois.

Dans le traitement des rechutes, un protocole est actuellement à l'étude, associant en attaque endoxan, céribidine, ara C, L-asparaginase et prednisone et ara C et endoxan en entretien (protocole LAL 07 7I).

II - RESULTATS D'ENSEMBLE :

I) Pourcentage des rémissions complètes (I08)

- En trois ans, ont été traités et répertoriés six cas de leucémie aigüe lymphoblastique de l'adulte, se répartissant également selon les sexes.

- Quatre cas étaient des adultes jeunes, deux des adultes plus âgés; les âges respectifs étaient, au moment de la découverte de la maladie, de 19, 22, 22, 32, 50 et 56 ans.

- Le nombre de cas est trop peu important pour constituer un échantillon statistique valable. Néanmoins, il nous a paru intéressant de dresser quelques courbes qui ne constituent qu'une approche comparative à des séries beaucoup plus larges d'autres travaux (70).

- Cinq malades ont été traités d'emblée par le protocole Paris 06 LA 66 associant prednisone-vincristine-rubidomycine en traitement d'attaque. Cinq rémissions ont été obtenues.

Le sixième malade a été mis en rémission par l'association cortancyl-purinéthol.

Donc, au total, nous avons obtenu six rémissions sur six cas traités, aucun décès en induction, aucune résistance thérapeutique lors du traitement d'attaque (figure 2).

- Les malades ont reçu un traitement d'entretien associant purinéthol et méthotrexate et des réinductions systématiques associant prednisone-vincristine-rubidomycine ainsi que des injections systématiques de méthotrexate en intra-rachidien à partir du 1er mois. Les réinductions ont eu lieu, selon le protocole suivi, au 15e jour, 1 mois, 2 mois, 4 mois, etc.... jusqu'au moment où une rechute, dans quatre cas sur six, oblige à reprendre un nouveau traitement d'attaque.

2) Durée des rémissions - Mode de rechutes

- Si les résultats sont totalement satisfaisants quant au pourcentage de mise en rémission complète, ils sont un peu plus décevants quant à la durée de ces rémissions.

En effet, elles ont duré respectivement : 40 jours 4 mois, 6 mois et 27 mois pour les malades actuellement décédés. Ceci est la durée de leur première rémission. Il est à noter que les deux rémissions les plus courtes ont été obtenues chez les malades les plus âgés : 56 et 50 ans, la rémission de 6 mois s'étant produite chez un sujet de 32 ans, celle de 27 mois chez un sujet de 22 ans, ce qui semblerait confirmer la gravité du pronostic lorsque la maladie touche un sujet plus âgé.

 Décès en induction : 0  Résistance thérapeutique : 0  Rémission : 6

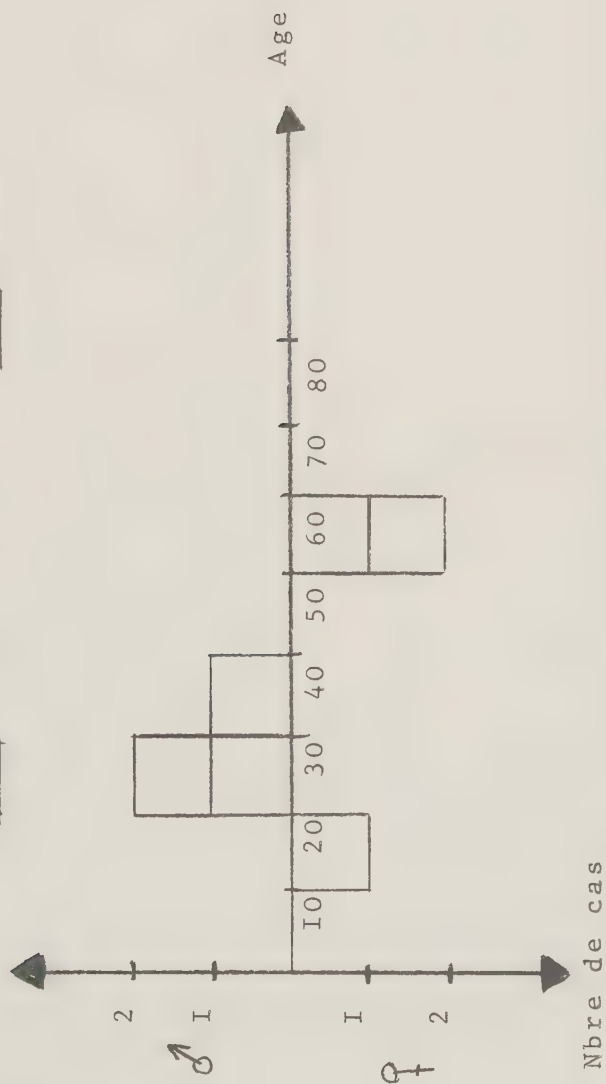


Figure 2 - LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES DE L'ADULTE

Résultats selon l'âge et le sexe.

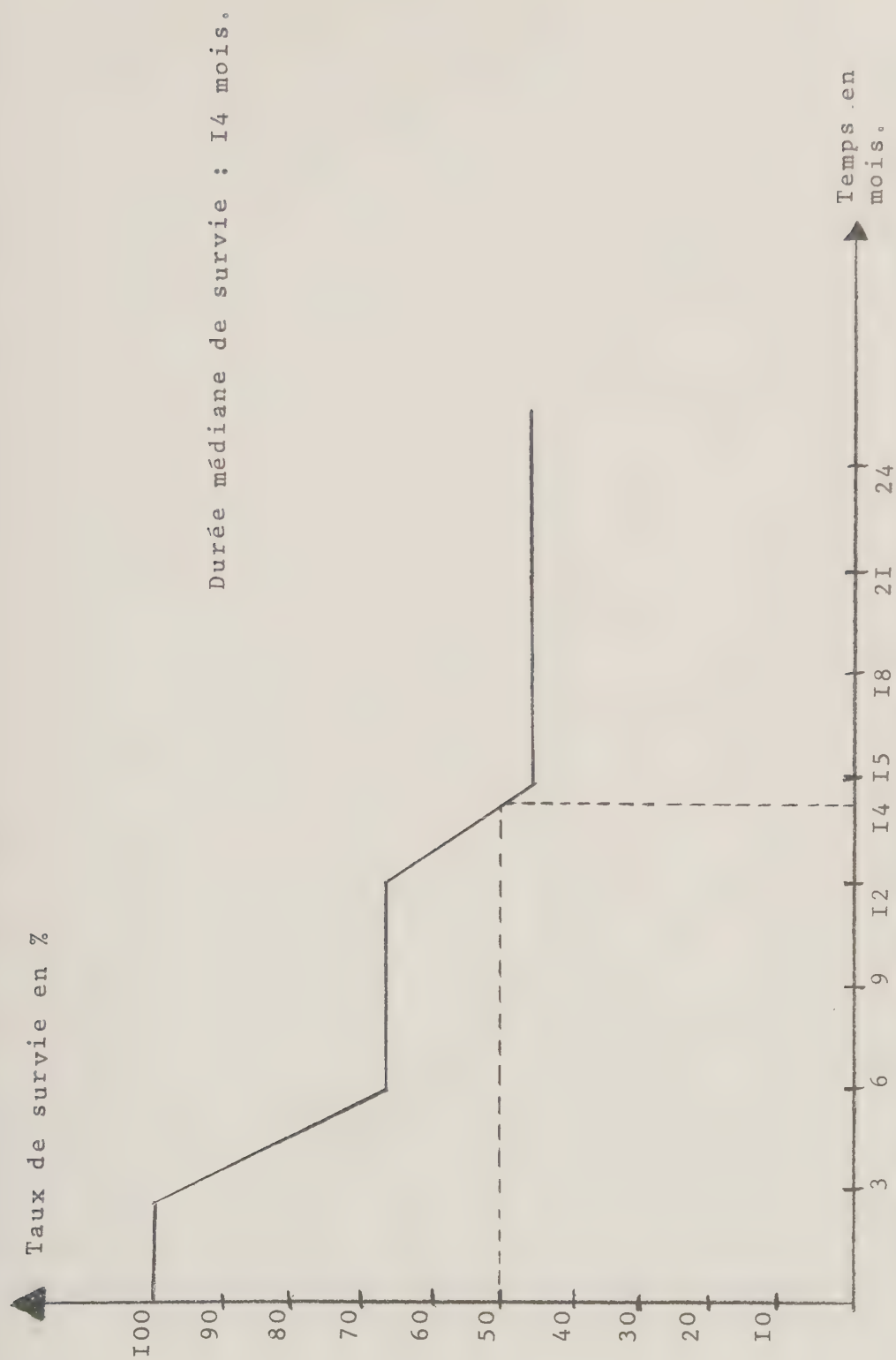


Figure 3 - LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES DE L'ADULTE

=====

Calcul de la durée médiane de survie (méthode actuarielle).

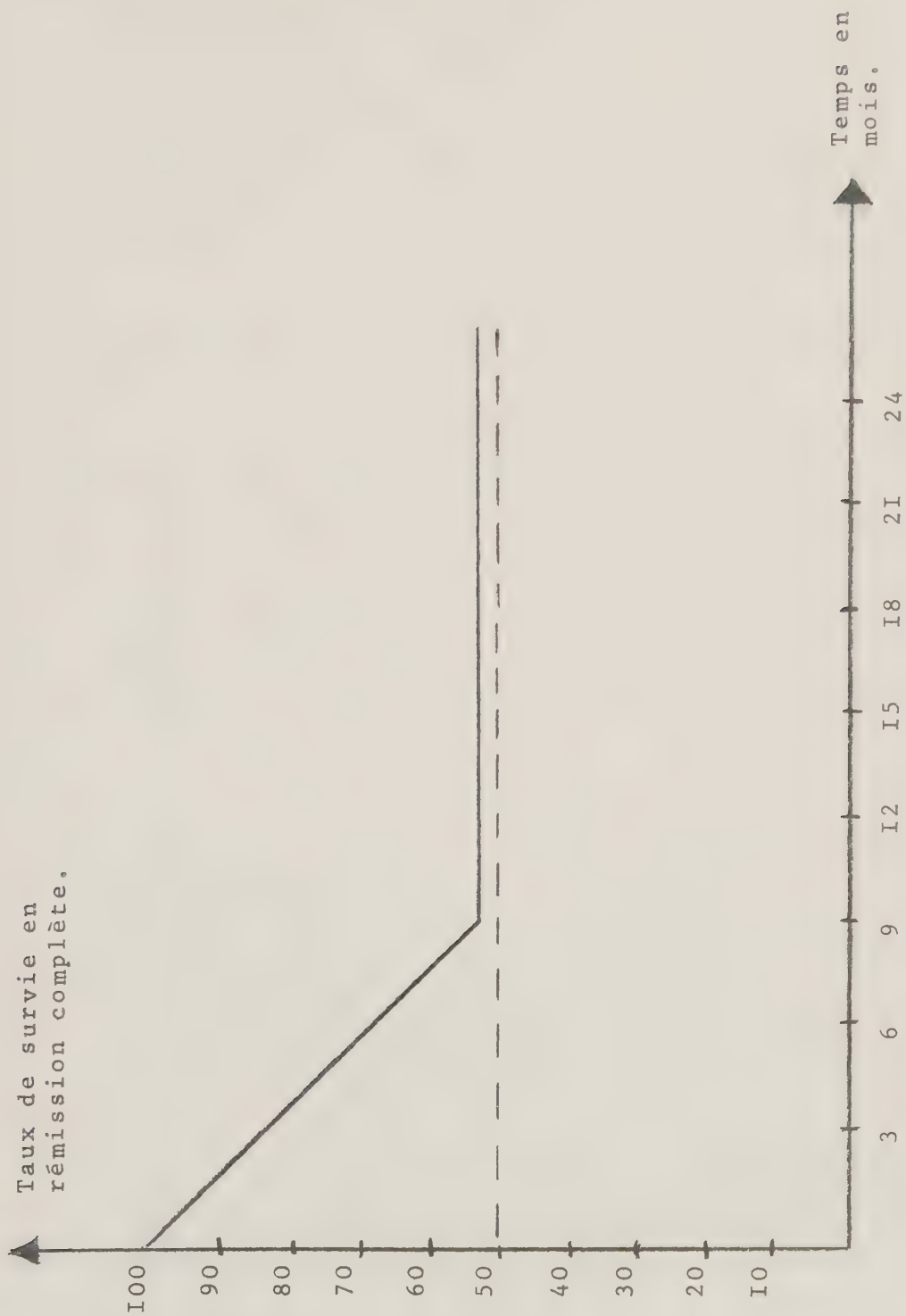


Figure 4 - LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES DE L'ADULTE

Calcul de la durée médiane de la lère rémission complète.
(méthode actuarielle).

Les deux derniers cas, âgés de 19 et 22 ans au moment du diagnostic, sont encore en vie.

Au 30 Novembre 1971, la durée de la première rémission complète était de 9 mois et 20 mois sans rechute. La méthode actuarielle montre qu'un peu plus de cinquante pour cent des malades sont encore en vie à 9 mois. Le calcul reste très imprécis en raison du faible nombre de malades traités (figure 4).

- A l'issue de leur première rémission complète, les quatre premiers malades ont fait une rechute sanguine et médullaire. Aucun n'a fait de localisation neuro-méningée, ceci cadrant avec la durée trop courte de la rémission, les atteintes neuro-méningées se voyant essentiellement dans les cas de rémissions longues.

- Si nous analysons les rechutes, les deux sujets les plus âgés sont décédés lors de cet épisode, les deux autres ont été de nouveau mis en rémission.

- Des deux sujets décédés sans nouvelle rémission, l'un a présenté une résistance à la thérapeutique de deuxième attaque : mis en rémission par l'association cortancyl-purinéthol, la rechute est diagnostiquée lors de l'examen sanguin et médullaire précédant la deuxième réinduction; la malade fut traitée pendant un mois et trois semaines par l'association cortancyl-vincristine-rubidomycine sans obtenir de nouvelle rémission malgré un stade d'aplasie au cours duquel elle décéda d'une septicémie à colibacilles; l'autre décéda d'une hémorragie digestive incoercible deux jours après avoir reçu son deuxième traitement d'attaque.

- Deux autres cas furent de nouveau mis en rémission grâce à l'association prednisone-vincristine-rubidomycine à laquelle on ajouta l'asparaginase. Cette deuxième rémission fut obtenue au bout d'un mois de traitement dans les deux cas. Elle fut courte : un mois et un mois dix jours. Une deuxième rechute fut traitée par la même association suivie d'un succès au bout de vingt jours de traitement et d'un échec, le malade décédant dans un tableau associant une hépatite virale, une septicémie à staphylocoque et une paraplégie flasque attribuée sans preuve formelle à un hématome intra-médullaire.

Chez le dernier de nos quatre malades décédés, la troisième rémission complète dura également un mois, suivie d'une troisième rechute hématologique traitée de nouveau par la même association. Au bout de douze jours, le malade succombait d'un collapsus.

3) Durée de vie :

La durée de vie respective de nos malades décédés s'élève à : quatre mois, cinq mois et demi, un an quinze jours et trente mois. On voit donc qu'elle n'est pas très supérieure à la durée de la première rémission complète,

les malades étant soit décédés lors de la première rechute, soit plus tard, les nouvelles rémissions ayant été finalement d'assez mauvaise qualité.

Deux malades sont encore en vie, l'un avec un recul de onze mois, l'autre avec un recul de vingt et un mois sans rechute. La durée médiane de survie calculée selon la méthode actuarielle s'établit à quatorze mois (figure 3).

III - DESCRIPTION DETAILLEE DES OBSERVATIONS :

Nous exposerons ici nos six observations de L.A.L. de l'adulte et essaierons d'en tirer quelques conclusions en nous référant à des études plus vastes, en particulier celles faites dans le service du Professeur Jean BERNARD.

Observation N° I

Madame MOR..... née en 1913, entre à l'hôpital le 28.XII.1968. Un mois et demi plus tôt elle a présenté un épisode fébrile avec algies diffuses et oligo-anurie. La persistance des algies mal systématisées et d'une asthénie intense lui fait consulter le Professeur LOYAU. Une numération formule sanguine révèle 9 000 leucocytes dont 63 % de lymphoblastes. Une ponction sternale montre une moelle pauvre avec 98 % de leucoblastes.

Hospitalisée le 28.XII.1968, elle est mise au traitement associant cortancyl 100 mg/jour et purinéthol 3 comprimés par jour.

Une nouvelle numération formule sanguine le 15.I.1969 montre 1 800 globules blancs avec disparition des leucoblastes et 130 000 plaquettes. Un myélogramme pratiqué le même jour montre une moelle de richesse normale avec disparition des blastes. On estime donc que la rémission complète est établie.

En raison de la leucopénie, la malade est mutée à la Salle GIDON qui possède des chambres semi-stériles. Elle y subit le 31.I.1969 la réinduction du 15e jour, associant : vincristine : 2 mg, rubidomycine : 80 mg. Elle reçoit de plus 20 mg de prednisone par jour.

Le 24.II.1969, avant la deuxième réinduction, une numération formule sanguine revient avec 4 100 globules blancs dont 54 % de polynucléaires neutrophiles et surtout 32 % de leucoblastes, et 70 000 plaquettes. La ponction médullaire ramène une moelle contenant 65 % de leucoblastes. La malade a donc rechuté. Une ponction lombaire suivie d'une injection I.R. de 80 mg de méthotrexate ne montre pas de blastes dans le liquide céphalo-rachidien.

La malade va recevoir les 26.II.1969, 6.III.1969, 23.III.1969 et 31.III.1969, 2 mg de vincristine et 80 mg de rubidomycine en plus des 200 mg journaliers de prednisone sans influence sur la blastose médullaire qui est successivement de 31 et 61 % dans une moelle riche. Par contre, la leucocytose périphérique passe à 900 globules blancs par mm3 et les plaquettes à 50 000.

Une phlébite d'un membre inférieur cède sous rhéomacrodex entre le 24.III et le 30.III.1969.

Le 1.IV.1969, une hyperthermie avec frissons impose des hémocultures qui reviennent positives au colibacille. Cette septicémie est traitée par l'association bristopen-totapen : 10 g/jour et gentalline 240 mg/jour et cède.

Le 4.IV.1969, la numération formule sanguine montre 440 globules blancs dont 24 % de blastes et 50 000 plaquettes. La malade est mise au purinéthol : 4 c/24 h. Le 8.IV.1969, la moelle contient encore 87 % de blastes. Le 18.IV.1969, la malade fait un nouvel épisode septicémique à colibacille et meurt dans un tableau de collapsus.

Au total : malade de 56 ans, atteinte de L.A.L., mise en rémission complète pendant un mois et dix jours, décédée au bout de quatre mois en rechute. La nécropsie montra un purpura pétéchiol généralisé, une hépatomégalie, une rate hypertrophiée et des surrénales hémorragiques.

Il est à noter que la survie est décevante en regard de la facilité d'obtention de la rémission complète par l'association prednisone-purinéthol.

Observation N° 2

Madame BEC....., âgée de 50 ans, est admise à l'Hôpital des Armées de CHERBOURG pour une asthénie extrême accompagnée d'une dyspnée et d'une pâleur intense. Cliniquement, outre la décoloration des muqueuses, on ne note qu'un souffle systolique de pointe 3/10 irradiant peu à l'auscultation cardiaque. L'E.C.G. est normal. La N.F.S. montre une anémie profonde, 87 000 globules blancs dont 84 % de cellules blastiques présentant les caractères morphologiques de lymphoblastes, et 22 000 plaquettes. Un médullogramme montre une moelle riche avec 80 % de blastes.

La malade est transfusée et mise sous prednisone : 180 mg/24 h., puis mutée quelques jours plus tard au C.H.U. de CAEN. Elle est mise en chambre semi-stérile. Là, elle reçoit 120 mg de prednisone par jour et le 7.X.1970, 50 mg de rubidomycine + 1,5 mg de vincristine ainsi qu'une injection intra-rachidienne de 10 mg de méthotrexate.

Au vu d'un myélogramme qui montre la disparition des blastes ainsi que la numération formule sanguine, on fixe la rémission complète au 7.X.1970. Une injection de consolidation est faite le 21.X.1970 avec l'association rubidomycine 50 mg + vincristine 1,5 mg.

On renvoie la patiente à l'Hôpital des Armées de CHERBOURG en conseillant, comme traitement d'entretien, la prise de 2,5 mg/kg/jour de purinéthol et 15 mg/m²/semaine de méthotrexate en intra-musculaire.

Une première réinduction est faite à CHERBOURG le 9.XI.1970, puis le 17.XI.1970 avec 50 mg de rubidomycine et 1,5 mg de vincristine. La troisième réinduction, prévue le 17.XII.1970 est ajournée jusqu'au 30.XII.1970 en raison d'une leucopénie à 1 800.

Le 14.I.1971, une numération globulaire montre 1 400 000 globules rouges, 1 300 globules blancs et 105 000 plaquettes, sans blastes. La moelle est peu riche, hypoplasique. Réadressée à CAEN, on trouve le lendemain 14 % de blastes circulants et 62 % de blastes dans la moelle (19.II.1971).

Le 1.III.1971, on perfuse : rubidomycine : 50 mg, vincristine : 1,5 mg.

Le 2.III.1971, la malade décède dans un tableau d'hémorragie digestive incoercible.

Au total : malade de 50 ans, atteinte d'une L.A.L. mise en rémission complète au bout de trois semaines de traitement, rémission ayant duré quatre mois, et décédée en rechute.

Observation N° 3

Une dyspnée avec élargissement de l'ombre cardiaque entraîne l'hospitalisation de Monsieur LAU....., âgé de 32 ans, dans le service de cardiologie. Il s'agit en fait d'adénopathies médiastinales. A l'examen clinique, il existe des adénopathies périphériques disséminées ainsi qu'une splénomégalie. L'examen pulmonaire montre des signes évocateurs d'une atélectasie. La lymphographie objectivera la présence d'adénopathies médiastinales. La N.F.S. montre une leucopénie à 1 500 et la ponction sternale une moelle pauvre avec 11 % de lymphoblastes.

Devant ce tableau de lymphosarcome leucémique, le malade est muté salle GIDON.

L'apparition d'une dyspnée intense impose un traitement d'attaque associant hydrocortisone et caryolysine dont le malade reçoit trois injections de 7 mg en trois jours successifs, à partir du 8.XII.1968. Au vu de la N.F.S. et du myélogramme, la rémission complète est fixée au 6.I.1969. Le malade va bien; les adénopathies ont regressé ainsi que la splénomégalie.

La première réinduction a lieu au 15e jour. On administre, outre 180 mg/24 h. de cortancyl, 136 mg de rubidomycine et 3,5 mg de vincristine.

Puis des réinductions, parfaitement supportées, ont lieu au 1er, 2e et 4e mois, le malade recevant 69 mg de rubidomycine et 1,7 mg de vincristine au jour 1, puis 69 mg de rubidomycine et 3,4 mg de vincristine au jour 8. De plus, il a 180 mg de prednisone/24 h. et on lui fait 2 injections intra-rachidiennes de méthotrexate.

En dehors des réinductions, le malade prend en traitement d'entretien du purinéthol quotidiennement et du méthotrexate en intra-musculaire, une fois par semaine.

Le 6.VII.1969, soit 7 mois après le début de sa maladie, et 6 mois après la mise en rémission complète, on

assiste à une altération de l'état général accompagnée de toux, de céphalées matinales et de vomissements post-prandiaux. Cliniquement, il n'existe pas de signes neuro-méningés, mais un purpura disséminé ainsi que des épistaxis. Radiologiquement, l'opacité médiastinale réapparaît.

Une N.F.S. montre 7 600 leucocytes avec 80 % de blastes indifférenciés ainsi que 20 000 plaquettes. La ponction sternale ramène une moelle assez riche contenant 95 % de blastes.

Il s'agit donc d'une première rechute s'annonçant par un tableau clinique proche du tableau clinique du départ.

On applique aussitôt un traitement associant, outre la prednisone, 1,8 mg de vincristine à 120 mg de rubidomycine. De plus, le malade reçoit en six jours 42 000 unités d'asparaginase. Ce nouveau traitement d'attaque est bien supporté et la deuxième rémission obtenue le 28.VII.1969. Cette deuxième rémission sera de courte durée puisqu'une deuxième rechute se produit dès le 9.IX.1969, la N.F.S. montrant 3 100 leucocytes sans blastes et 120 000 plaquettes, mais la moelle contenant 75 % de blastes. Une troisième rémission complète sera obtenue le 30.IX.1969 à la suite de trois injections de 70 mg de rubidomycine et de trois injections de 1,7 mg de vincristine, accompagnées de 150 mg/24 h. de prednisone et de cinq injections de 70 000 unités d'asparaginase. Enfin, une troisième rechute se produit le 1.XII.1969, traitée par la même association prednisone-vincristine-rubidomycine-asparaginase. Une quatrième rémission n'est pas obtenue; le malade fait un épisode de dyspnée aiguë fébrile à foyers multiples et décède d'un collapsus le 12.XII.1969.

Au total : malade âgé de 32 ans, atteint d'une L.A.L. mis en rémission pendant six mois par l'association prednisone-vincristine-rubidomycine, ayant fait trois rechutes traitées par prednisone-vincristine-rubidomycine-asparaginase, décédé en rechute I an 15 jours après le début de sa maladie.

On peut se demander, devant la courte durée des deuxième et troisième rémissions, si ces rémissions étaient effectives et si l'on n'aurait pas dû prolonger les nouveaux traitements d'attaque malgré la disparition des blastes circulants et des blastes médullaires à une ponction sternale. Se pose ainsi le problème de prélèvements multiples avant d'affirmer la rémission complète. Se pose également le problème, dans ce cas précis, de l'efficacité réelle du traitement qui n'a peut être entraîné qu'une fausse rémission.

Observation N° 4

Le jeune BOU....., âgé de 22 ans ne fut hospitalisé à CAEN que lors du traitement de réinduction du premier mois d'une L.A.L.

Au mois de Juin 1967, il avait été hospitalisé à ROUEN pour de violentes douleurs de la hanche gauche, entraînant une impotence fonctionnelle totale. Le diagnostic de réticulo-sarcome est posé et le malade traité par velbé et endoxan. Le Professeur SELIGMANN, au vu des lames, récuse le diagnostic pour celui de L.A.L. Le jeune BOU..... est alors hospitalisé à l'Hôpital SAINT-LOUIS, dans le service du Professeur Jean BERNARD, où on lui applique le protocole 06.LA.66. La première injection a lieu le 17.VIII.1967. La rémission complète est obtenue le 4.IX.1967, soit dix neuf jours après le début de l'induction. Il subit sa réinduction des quinze jours à PARIS et est orienté sur CAEN, où il est inscrit en faculté, pour recevoir la réinduction du premier mois. Il y subira également ses réinductions du deuxième, quatrième, septième et onzième mois, qui seront parfaitement supportées. Chaque traitement de réinduction comporte, outre la prednisone, 3,40 mg de vincristine et 63,5 mg de rubidomycine ainsi que des injections intra-rachidiennes de méthotrexate. Entre deux réinductions, le traitement comprend du purinéthol quotidien, l'injection intra-musculaire de méthotrexate une fois par semaine et une injection intra-rachidienne par mois.

Le 23.IV.1969, lors d'une consultation, on note l'apparition d'une splénomégalie et la réapparition des douleurs de la hanche. Après avis de l'unité de chimiothérapie de l'Hôpital SAINT-LOUIS, le même traitement d'entretien est poursuivi.

Le patient sautera de lui-même sa réinduction du dix-septième mois. Il est réhospitalisé le 4.XI.1969 pour des douleurs intenses de sa hanche gauche, qui seront attribuées à une nécrose aseptique de la tête fémorale post-corticothérapique, une asthénie profonde, une anorexie. La splénomégalie a augmenté de volume. Il n'existe pas de signes neuro-méningés.

Une N.F.S. montre alors 65 000 plaquettes, 5 100 leucocytes, avec 76 % de polynucléaires neutrophiles, 17 % de grands et petits lymphocytes et 3 % de leucoblastes. La moelle est riche en éléments mais avec 71 % de leucoblastes.

La rechute est donc certaine au bout de vingt sept mois de rémission complète, rechute clinique sur le même mode que les signes de découverte avec en plus une splénomégalie, rechute sanguine et médullaire.

La deuxième rémission complète est obtenue le 6.XII.1969, après trente deux jours d'un traitement ayant entraîné une tricytopenie profonde. Ce traitement associe :

- prednisone : 120 mg/jour,
- vincristine : 3 injections de 1,6 mg,
- rubidomycine : 3 injections de 60 mg,
- asparaginase : 7 injections de 6 000 unités,
- méthotrexate intra-rachidien : 2 injections de 10 mg.

Après un mois de nouvelle rémission, une N.F.S. revient du laboratoire : leucocytes : 3 400 dont 40 % de polynucléaires neutrophiles, 48 % de grands et petits lymphocytes, 8 % de myélocytes et 2 % de leucoblastes. En outre, on a 90 % de blastes dans une moelle très riche.

Le malade décède le 25.I.1970 dans un tableau de collapsus, sans avoir pu obtenir de nouvelle rémission. Son état se compliquait alors d'une hépatite, d'un syndrome hémorragique ayant probablement entraîné une paraplégie flasque par hématome intra-médullaire et d'une septicémie à staphylocoque.

Au total : sujet de 22 ans, atteint d'une L.A.L. prise au début pour un réticulosarcome, mis en rémission par l'association prednisone-vincristine-rubidomycine, ayant vécu trente mois avec une première rémission complète de vingt sept mois, une seconde rémission complète de un mois et décédé en deuxième rechute.

Le traitement de la rechute a-t-il été suffisamment vigoureux ? N'aurait-il pas fallu le prolonger plus longtemps ? L'hépatite était-elle une hépatite post-transfusionnelle ou une hépatite toxique médicamenteuse ? Autant de questions auxquelles il est difficile de répondre sûrement. Notons seulement une fois de plus que le malade avait sauté de lui-même sa réinduction du dix septième mois, ce fait expliquant peut-être la rechute.

Observation N° 5

C'est le 8.I.1971 qu'est hospitalisée la jeune HEU....., âgée de 19 ans, à la suite d'une N.F.S. pratiquée pour des douleurs osseuses diffuses avec fièvre. Cette N.F.S. montre 6 000 leucocytes dont 16 % de leucoblastes et 190 000 plaquettes.

La moelle très riche, renferme 85 % de leucoblastes ayant la morphologie et les affinités tinctoriales de lymphoblastes. Sur le plan clinique n'est notée qu'une augmentation de la matité splénique.

Le traitement d'attaque est entrepris le 12.I.1971 selon l'association prescrite par le protocole 06.LA.66 PARIS. La rémission complète est obtenue le 1.III.1971 après l'administration de 16,5 mg de vincristine, 275 mg de rubidomycine (soit 5,5 mg/kg) et une injection intra-rachidienne de méthotrexate (15 mg). Le corticoïde employé a été ici la bêta-méthasone.

Le traitement d'entretien comprend purinéthol quotidien et méthotrexate hebdomadaire en intra-musculaire. Une fois par mois du méthotrexate est injecté en intra-rachidien.

Le jeune HEU..... a déjà subi des réinductions au quinzième jour, un mois, deux mois, quatre mois et sept mois par prednisone-vincristine-rubidomycine (1,5 puis 3 mg de

vincristine et deux fois 50 mg de rubidomycine).

Au jour de cette étude, elle doit subir incessamment sa réinduction du onzième mois, sans avoir rechuté.

Au total : jeune fille de 19 ans, atteinte d'une L.A.L. mise en rémission après un mois et demi de traitement, ayant subi cinq traitements de réinduction et actuellement encore en vie, onze mois après la découverte de sa maladie, sans rechute.

Observation N° 6

Agé de 22 ans, le jeune ROU..... est hospitalisé à ALENCON pour une dyspnée intense avec fièvre. L'examen clinique révèle des adénopathies disséminées, une hépatomégalie et une matité au niveau du cul de sac pleural droit remontant jusqu'à la pointe de l'omoplate. Une radiographie pulmonaire montre une volumineuse adénopathie médiastinale et un épanchement liquidien droit. La ponction pleurale ramène un liquide sérohématique contenant des lymphoblastes. La N.F.S. montre 59 000 leucocytes, dont 69 % de lymphoblastes, et 80 000 plaquettes. La moelle est envahie par 90 % de lymphoblastes.

Le diagnostic de lymphoblastosarcome avec envahissement médullaire et périphérique est posé, et le malade, qui a été traité du 6 au 17.III.1970 par 170 mg/24 h. de prednisone, est muté à CAEN où l'on diagnostiquera outre son épanchement pleural qui nécessitera plusieurs ponctions évacuatrices, l'existence d'un petit pneumothorax. On note également l'abolition des réflexes ostéo-tendineux aux membres inférieurs.

On continue la corticothérapie et on complète le traitement d'attaque avec de la vincristine (3,5 mg en tout) et de la rubidomycine (180 mg en tout, soit 3 mg/kg). On administre en outre 12 mg de méthotrexate en intra-rachidien. La rémission complète est obtenue le 2.IV.1970, soit 17 jours après le traitement d'attaque selon le protocole 06.66.

Le traitement d'entretien comprendra également purinéthol quotidien et méthotrexate hebdomadaire en intra-musculaire (2,5 mg), méthotrexate mensuel en intra-rachidien (0,2 mg/kg) modulés selon les résultats des N.F.S.

Les traitements de réinduction comprennent :

- prednisone : 160 mg/24 h.,
- vincristine : 1,70 mg au jour I
et 3,40 mg au jour 8,
- rubidomycine : 55 mg au jour I
et 55 mg au jour 8,
- méthotrexate intra-rachidien : 0,2 mg/kg.

Ils ont lieu le premier, le deuxième, le quatrième, le septième et le treizième mois.

La rémission complète se poursuit, émaillée de quelques incidents :

- après la réinduction du deuxième mois, le malade présente un tableau clinique évoquant celui d'une hépatite avec une asthénie intense, une anorexie avec écoeurement, un état sub-fébrile, une langue porcelainée, quelques douleurs de l'hypocondre droit, des selles légèrement décolorées, des céphalées et un subictère conjonctival qui ira en s'accroissant sans aller jusqu'à l'ictère généralisé.

- après la réinduction du treizième mois, en fin de traitement cortisonique, se produit une bouffée délirante avec teinte maniaque de l'humeur, idées de persécution....., nécessitant le recours aux neuroleptiques (Halopéridol-Nozinan). Deux mois après, les troubles de l'humeur ont disparu; les idées délirantes persistent, très atténuées.

Actuellement, le malade est toujours en rémission, sans rechute, vingt et un mois après le diagnostic.

-:-

B - LEUCEMIES AIGUES MYELOBLASTIQUES

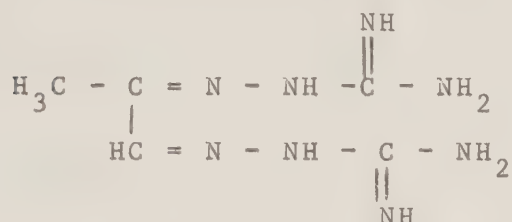
=====

I - LES DROGUES.

a) Méthyl-glyoxal-bis-guanyl-hydrazone (méthyl-GAG) :

- Corps de synthèse dont la structure est proche de celle de la décaméthylène de guanidine, les premiers essais du méthyl GAG en clinique humaine furent tentés par RAGELSON et HOLLAND en 1961 (14).

Sa formule chimique est la suivante :



C'est la I - I' - (méthyléthanediyldènedinitrilo) - diguanidine.

- Son mécanisme d'action est encore discuté mais il est capable, employé seul, de provoquer la rémission complète des leucémies aigües myéloblastiques dans 15 à 20 % des cas.

- Il peut être injecté soit par voie intramusculaire, soit par voie intraveineuse, en perfusion lente, dans 300 ml de sérum glucosé isotonique et cette voie est utilisée préférentiellement lorsque le nombre des plaquettes est inférieur à 50 000/mm³. La dose injectée varie entre 180 et 350 mg/m². La fréquence des injections est variable, de deux à trois fois par semaine, selon l'état du sang et de la moelle. Fréquence et posologie sont limitées du fait de la toxicité du médicament. L'action de la drogue est le plus souvent transitoire et la rémission de courte durée. On est fréquemment conduit à diminuer les doses et à espacer les injections, même à arrêter temporairement l'administration de la drogue, lorsque la moelle s'appauvrit, alors même que le nettoyage médullaire est encore partiel. La disparition complète des leucoblastes se produit souvent, ultérieurement, à la reprise de quelques injections de méthyl GAG.

- Quels sont les incidents et accidents entraînés par le méthyl GAG ?

-- les manifestations digestives et cutané-muqueuses sont peu fréquentes; précoces, elles n'empêchent généralement pas la poursuite du traitement, après ajustement des doses, ou espacement des injections.

-- les ulcérations pharyngées surviennent habituellement à la troisième semaine du traitement, et sont assez caractéristiques de la toxicité du méthyl GAG. Les nécroses cutanées, les érythèmes peuvent prendre un aspect bulleux, et disparaître sans laisser de séquelles, quand la thérapeutique est interrompue (ces manifestations cutanées sont surtout fréquentes à la plante des pieds ou dans la paume des mains).

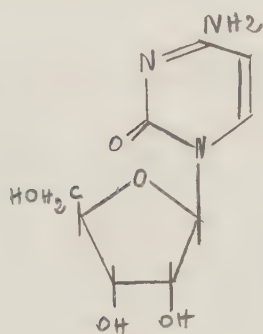
-- l'insuffisance médullaire doit être redoutée; elle a été observée surtout après la troisième semaine du traitement.

- Le méthyl GAG peut être utilisé seul ou en association. Son emploi, seul, n'a pas donné de résultats très satisfaisants. La limite de la toxicité est assez rapidement atteinte, l'action de la drogue souvent transitoire et la rechute rapide. De ceci découle l'idée de l'emploi en association que nous reverrons lors de l'exposé de différents protocoles de traitement des leucémies aigües myéloblastiques (71).

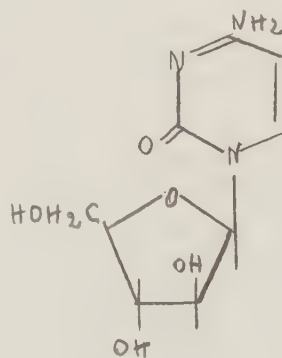
b) La cytosine-arabinoside :

Analogue structural de la cytidine, les premiers essais thérapeutiques de la cytosine-arabinoside furent tentés par TALLEY et VETKEVICIUS en 1962, HENDERSON et BURKE et par EVANS.

Sa structure chimique ne diffère de celle de la cytosine que par la position d'un groupement OH :



CYTOSINE



CYTOSINE ARABINOSIDE

Antagoniste des pyrimidines, elle possède des propriétés cytotoxiques pour les cellules de mammifère en culture, inhibe un certain nombre de virus ADN (groupe herpès et groupe pox), et montre in vivo une activité antitumorale vis-à-vis de la leucémie L 1210 et de certaines variétés de tumeurs cancéreuses transplantées (sarcome I80, carcinome

d'Ehrlich, lymphome T4). Elle inhibe la synthèse de novo du desoxycytidine riboside et la synthèse du DNA. Elle doit être administrée en perfusion intra-veineuse lente (12 heures), diluée dans du sérum glucosé isotonique : la nécessité d'administration lente est liée au métabolisme de la cytosine arabinoside, qui est rapidement désaminée et éliminée dans les urines sous forme d'uracile arabinoside biologiquement inactif (19, 40).

La dose habituellement utilisée est de 30 mg/m²/jour; la durée du traitement d'attaque varie de 10 à 30 jours selon la tolérance hématologique. En cas d'insuffisance médullaire grave, les perfusions doivent être espacées tous les 2 ou 3 jours. Le traitement d'entretien est fait par voie sous-cutanée, aux mêmes doses, 1 ou 2 fois par semaine.

La tolérance clinique est excellente. Ont pu lui être attribuées, seulement quelques nausées, lors des traitements prolongés. Des insuffisances médullaires graves peuvent également survenir; leur issue favorable dépend surtout de la vigueur des traitements symptomatiques mis en oeuvre : perfusions d'antibiotiques, transfusions de plaquettes, leucophérèses.

L'étude des résultats obtenus indique que ce médicament est actif dans les atteintes initiales de leucémies aiguës myéloblastiques (38 % de rémissions complètes selon JACQUILLAT et coll.). La rémission survient en moyenne au cours de la 4^e semaine de traitement. Il est actif également dans les leucémies aiguës lymphoblastiques devenues résistantes à la prednisone, à la vincristine, à la 6-mercaptopurine et au méthotrexate, ce qui permet de penser qu'il n'y a pas de résistance croisée entre ces médicaments et la cytosine arabinoside (71).

Son association, soit en induction, soit en réinduction, avec d'autres médicaments sera envisagée lors de l'étude des protocoles de traitement.

c) La rubidomycine :

Outre son action dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques rebelles aux autres thérapeutiques, et son emploi dans le traitement initial des leucémies aiguës lymphoblastiques comme élément de combinaison thérapeutique en particulier dans le protocole PARIS O6 LA 66 déjà étudié, la rubidomycine trouve actuellement son indication la plus nette dans le traitement des leucémies aiguës granulocytaires, myéloblastiques et promyélocytaires (21, 22, 24, 26, 34, 38, 71, 100).

Les progrès accomplis dans l'obtention de la rémission complète par la rubidomycine employée seule sont considérables par rapport aux résultats obtenus par l'emploi des médicaments déjà envisagés, que ce soit l'association méthotrexate-6-mercaptopurine-prednisone à fortes doses, ou méthyl GAG et cytosine arabinoside qui avaient déjà permis un net progrès sur l'association indiquée.

L'évolution des leucémies aiguës granulocytaires traitées par la rubidomycine est définie par les faits suivants :

- la diminution du nombre des cellules blastiques est très fréquente, les résistances totales sont exceptionnelles. Cette diminution tantôt est modérée, tantôt est importante; plus exactement peuvent être observées :

- 1) des rémissions complètes très précoces survenant après une ou deux injections, soit 2 à 4 mg/kg de rubidomycine;
- 2) des rémissions complètes retardées survenant après plusieurs semaines de combat thérapeutique et pour des doses totales de 14 à 18 mg/kg;
- 3) des rémissions partielles, la poursuite du traitement n'entraînant aucune amélioration.

- l'aplasie médullaire est constante, variable dans son degré, parfois modérée, souvent très profonde et grave, variable aussi dans son moment, tantôt précoce, remarquable par sa brutalité, tantôt retardée, les aplasies retardées étant beaucoup plus redoutables que les aplasies précoces.

Dans les leucémies aiguës granulocytaires, la posologie doit être forte, de 1,5 à 2 mg/kg/jour (soit 45 à 100 mg/m²) administrés initialement tous les jours. La dose totale varie; le nombre des injections, la durée du traitement ne peuvent être fixés à priori. Une surveillance clinique et hématologique très rigoureuse est nécessaire. La médiane de la dose totale injectée est d'environ 12 mg/kg, soit trois à six jours consécutifs de traitement par cure, une à trois injections supplémentaires étant parfois nécessaires dans un deuxième temps. Pendant le traitement d'attaque, l'hémogramme est contrôlé tous les deux jours, le myélogramme est fait 2 à 3 fois par semaine. Les injections sont arrêtées lorsque la leucopénie atteint 1 200 à 1 500 globules blancs par mm³; si la leucopénie s'accroît le lendemain de l'arrêt thérapeutique, il convient d'attendre la régénération sanguine pour faire un contrôle de la moelle osseuse. Si la leucopénie ne s'accroît pas et que la moelle reste riche et blastique, une deuxième cure courte est entreprise. Une moelle pauvre et blastique, avec franche remontée globulaire (au-delà de 2 500/ 3 000 par mm³), impose souvent une ou deux injections supplémentaires à un ou deux jours d'intervalle. Dans tous les cas, il s'agit plus d'examiner la pente des variations quotidiennes du chiffre des globules blancs que la valeur absolue constatée (il semble que l'arrêt thérapeutique s'impose deux jours avant une leucopénie inférieure à 1 000/mm³).

L'interprétation de certaines blastoses, à la phase de régénération postaplasique pose un problème difficile et important. L'observation cytologique et cytochimique de ces blastes, l'évolution, permettent assez souvent de différencier une blastose de régénération d'une rechute ou d'un résultat incomplet. La décision est importante puisque la conduite thérapeutique est exactement opposée dans un cas et dans l'autre (79, 81).

La rémission est annoncée, après la phase d'aplasie, par une ascension du nombre des granulocytes qui était voisin de 0, précédée d'une réascension du taux des plaquettes. Dans la moelle, les cellules de la lignée granuleuse réapparaissent progressivement, voisinant parfois avec des cellules souches, dont le pourcentage n'excède pas 10 % et qui disparaissent rapidement des frottis.

Dans une série récente, JACQUILLAT et coll. établissent la durée moyenne entre le début du traitement et l'obtention de la rémission complète à 31 jours, le délai le plus court étant de 3 jours, le plus long de 62 jours (71).

Nous verrons dans l'étude des protocoles de traitement que la rubidomycine peut être employée seule en traitement d'induction, et associée en réinduction, mais ne doit pas être employée en traitement d'entretien.

II - LES PROTOCOLES .

I) Associations (tableaux VII et VIII) :

a) 6-mercaptopurine + méthyl GAG :

L'emploi du méthyl GAG seul n'ayant pas donné de résultats très satisfaisants, la limite de la toxicité étant rapidement atteinte, l'action de la drogue étant souvent transitoire et la rechute rapide, le fait que l'action du méthyl GAG se manifeste plus tôt que celle de la 6-mercaptopurine et s'exerce sans doute par un mécanisme différent, a conduit à étudier l'action de l'association 6-mercaptopurine-méthyl-GAG (Jean BERNARD, M. BOIRON, M. WEIL, C. JACQUILLAT - 1964).

La 6-mercaptopurine a été administrée soit par voie veineuse (250 mg/m²/2 fois par semaine), soit par voie buccale (90 mg/m²/jour) et le méthyl GAG en discontinu par voie parentérale (180 à 350 mg/m², 2 ou 3 fois par semaine). L'espoir était d'utiliser des doses de méthyl GAG plus faibles ou plus espacées que celles employées antérieurement, afin de retarder la toxicité et, par conséquent, l'arrêt du traitement, et aussi de compléter et de prolonger par la 6-mercaptopurine les rémissions passagères dues au méthyl GAG (14).

Le pourcentage des rémissions complètes obtenu sur une série de 42 malades a été de 33 %. Si les meilleurs résultats ont été obtenus à l'aide de doses fortes de méthyl GAG (350 mg/m² trois fois par semaine), il semble que la pratique d'injections discontinues permette, à doses égales, de réduire l'importance des signes toxiques cutanéomuqueux sur lesquels ont insisté REGELSON et HOLLAND.

Les rechutes sont survenues parfois précocément dans les premiers mois de la rémission complète; chez quelques malades de la série, elle fut tardive (plus de deux ans pour deux malades, plus de trois ans dans un cas).

Ces rechutes seront traitées en induction par :

- cytosine arabinoside IV : 30 mg/m²,
3 fois par semaine,
- méthotrexate : 15 mg/m², 3 fois par semaine
en IV.,

en entretien par :

- cytosine arabinoside : 30 mg/m²
une fois par semaine en SC.,
- méthotrexate : 15 mg/m² une fois par semaine en IM.

b) 6-mercaptopurine-méthyl GAG - cytosine arabinoside - prednisone :

On pourra recourir à cette association en cas de contrindication à la rubidomycine, de résistance ou de rechute.

Le traitement d'induction comporte :

- cytosine arabinoside : 30 mg/m², trois fois par semaine dans une perfusion intraveineuse lente (12 heures) de glucose isotonique.
- méthyl GAG : 350 mg/m², trois fois par semaine en intraveineux lent.
- 6-mercaptopurine : 90 mg/m²/jour per os.
- prednisone : 40 mg/m²/jour per os.

Il est difficile de prévoir très exactement la toxicité de cette association.

En cas de moelle très pauvre comportant plus de 50 % de blastes et de leucopénie inférieure à 1 000, on poursuit prednisone-6-mercaptopurine, on espace cytosine arabinoside et méthyl GAG (1 ou 2 injections par semaine de chaque médicament en fonction des variations leucocytaires).

En cas de moelle très pauvre, comportant moins de 50 % de blastes et d'une leucopénie inférieure à 1 000, on poursuit la prednisone et on arrête la chimiothérapie; un hémogramme fait tous les deux jours, permettra de pratiquer un myélogramme dès réascension des globules blancs et quelle qu'en soit l'importance.

Si le nombre des blastes médullaires s'est élevé au-dessus de 50 %, on reprend le traitement à doses entières.

S'il est stationnaire, on reprend le traitement à doses réduites : 6-mercaptopurine aux doses habituelles, une ou deux injections de cytosine-arabinoside et de méthyl GAG en fonction des variations leucocytaires.

S'il est inférieur à 10 %, on arrête les chimiothérapies, on réduit la dose de prednisone à 20 mg/m² pendant 2 jours, 10 mg/m² pendant 2 jours, 5 mg/m² pendant 2 jours, 2 mg/m² pendant 2 jours. ON arrête et on entreprend le traitement d'entretien.

Traitement	Nombre de malades	% rémissions complètes		Auteurs
		Enfants	Adultes	
P + 6 M-P	77	-	3	Thompson
6 MP + MTX	46	20	8	Frei
6 MP + méthyl GAG	25	40	45	Boiron
Ara-C + Thioguanine .	36	-	36	Gee
Ara-C + Cytosan	12	-	40	Bodey
6 MP, MTX, méthyl GAG	17	-	35	Bernard
P, Ara C, 6MP, méthyl GAG	32	43		Bernard
VCR, P, 6 MP, MTX	23	-	22	Thompson
	51	70	45	Henderson
	83	-	29	Henderson

TABLEAU VII : Combinaisons médicamenteuses dans le traitement
des leucémies aigües myéloblastiques.

Le traitement d'entretien comporte l'association :

- cytosine-arabinoside : 30 mg/m² une fois par semaine en sous-cutané,
- 6-mercaptopurine : 90 mg/m² par jour per os.

En cas d'échec de ce protocole ou de rechute, on conseille d'appliquer le protocole HENDERSON modifié : cures de 5 jours comportant :

- vincristine : 2 mg/m² au jour I,
- prednisone : 150 mg/m² per os pendant 5 jours,
- méthotrexate : 5 mg/m² pendant ces mêmes 5 jours,
- 6-mercaptopurine : 200 mg/m²/jour, per os, pendant 5 jours.

Au total, six cures analogues séparées par un intervalle minimum de 5 jours.

2) Rubidomycine :

La rubidomycine peut être employée seule en traitement d'induction, ou en association. Dans notre série, elle fut employée seule.

a) Traitement d'induction :

- rubidomycine : 2 mg/kg/jour pendant 3 à 10 jours.
- Il est difficile de fixer à priori la durée du traitement.
- - une numération des leucocytes quotidienne est indispensable.
- - une formule sanguine est nécessaire deux fois par semaine.
- - une moelle de contrôle doit être faite au minimum au quatrième et au huitième jour du traitement, et ainsi de suite deux fois par semaine jusqu'à l'arrêt complet du traitement.

La conduite du traitement doit se fonder à la fois sur la pente de la chute leucocytaire et sur l'état de la moelle.

- en cas de pente très rapide, le traitement doit être arrêté lorsque le nombre des leucocytes atteint 2 000.

- en cas de pente plus lente, le traitement doit être poursuivi même si le nombre des leucocytes atteint 1 500.

- de toute façon, au 4e jour, un myélogramme sera pratiqué.

s'il montre des modifications caractéristiques des hémoblastes témoignant de l'action de la rubidomycine, on poursuit le traitement durant un jour ou deux en fonction des numérations globulaires quotidiennes si la moelle est

riche ou moyenne et le nombre des leucocytes supérieur ou égal à 1 500. On arrête si leur nombre est inférieur à 1 500 ou si la moelle est pauvre.

- en l'absence de chute importante des leucocytes et de modification du myélogramme, on poursuit la rubidomycine (6 à 10 injections) jusqu'à un maximum de 18 mg/kg. Les contrôles seront poursuivis de façon hebdomadaire.

- si un des contrôles médullaires pratiqué après l'arrêt d'une première série de perfusions ayant conduit à la disparition des hémoblastes montre une réascension modeste de ceux-ci (inférieure à 30 %), dans une moelle de cellularité normale, on refait une ou deux perfusions de rubidomycine si le nombre de leucocytes est supérieur à 1 000.

Une réascension au-dessus de 30 % dans une moelle riche doit conduire à entreprendre une nouvelle cure si le nombre de leucocytes est supérieur ou égal à 1 500.

b) Traitement d'entretien :

Il associe :

- 6-mercaptopurine : 2,5 mg/kg/jour commencée si les globules blancs ont atteint 1 500/mm³ après la période d'aplasie.

- méthotrexate : 15 mg/m² une fois par semaine en IM commencé une semaine après le début de la 6-mercaptopurine, si les globules blancs sont supérieurs à 2 000/mm³ et en l'absence de fièvre.

c) Réinductions :

Le traitement d'entretien sera arrêté après I, 2, 4, 7 et II mois de rémission complète pendant une semaine où l'on fera :

- rubidomycine : 1 mg/kg aux jours 1 et 7 en intra-veineuse,

- méthyl GAG : 250 mg/m² aux jours 3 et 5 en intra-veineuse ou en intra-musculaire.

3) Traitement intra-rachidien :

Lors de chaque réinduction, un contrôle du LCR sera pratiqué et un traitement préventif institué : 2 injections de méthotrexate à 0,2 et 0,3 mg/kg.

En cas de rechute méningée, des injections de méthotrexate intra-rachidiennes seront pratiquées jusqu'à normalisation du LCR, puis une fois par mois.

La polychimiothérapie intra-rachidienne a été utilisée lors d'une seconde rechute méningée très précoce dans une L.A.M. après traitement intra-rachidien à base de métho-

trexate. Elle associe tous les médicaments actifs et tolérés en injection intra-rachidienne.

Ces injections, faites trois fois par semaine, associent :

- dépomédrol,
- cytosine arabinoside 30 mg/m²,
- méthotrexate 10 mg/m²,
- L-asparaginase 1500 U/m².

Il est nécessaire d'arrêter le traitement d'entretien par voie générale et d'établir une surveillance des éléments périphériques pour arrêter si le nombre de globules blancs devient inférieur à 1 000/mm³. Le nombre total d'injections est le double de celui qui a entraîné la stérilisation apparente du L.C.R., avec un minimum de 8 injections.

Une irradiation de l'axe cérébro-spinal peut faciliter la stérilisation du liquide céphalo-rachidien.

Ceci est le protocole utilisé dans le service du Professeur J. BERNARD (109, 71).

MATHE préconise un autre protocole. Les traitements par voie rachidienne utilisent la chimiothérapie intra-rachidienne et/ou l'irradiation des enveloppes méningées (98).

La chimiothérapie intra-rachidienne consiste en injections répétées soit de méthotrexate seul (6 à 8 injections de 5 mg, à raison de une à deux injections par semaine), soit de méthotrexate et de cytosine arabinoside (12 à 18 injections; une injection tous les deux jours; la première injection est de 5 mg de méthotrexate; la deuxième de 10 mg de cytosine arabinoside; la tolérance étant établie, toutes les autres injections associent 5 mg de méthotrexate et 10 mg de cytosine arabinoside).

L'irradiation sur l'ensemble des enveloppes méningées est faite selon deux protocoles d'efficacité théorique équivalente : 1000 rads en sept jours et cinq séances; ou 1500 rads en 14 jours et 12 séances.

Ces traitements ont été appliqués soit à titre préventif, soit à titre curatif, dans les leucémies aiguës lymphoblastiques.

Les résultats sont significatifs : dans le cas d'un traitement préventif, 17 % des malades font une méningite lymphoblastique, alors que dans les cas non traités, 34 % des malades ont une méningite. Une étude plus détaillée montre que les meilleurs résultats sont obtenus avec l'association méthotrexate-cytosine arabinoside-irradiation ; l'irradiation employée seule semble inefficace.

Dans le traitement des méningites, qu'elles surviennent sans traitement préventif ou après traitement préventif, il n'apparaît pas de supériorité marquée pour l'une des thérapeutiques essayées (méthotrexate seul; méthotrexate + irradiation; méthotrexate + cytosine arabinoside; méthotrexate + cytosine arabinoside + irradiation).

Les complications à craindre se manifestent sous forme d'intolérance clinique telles céphalées, poussées fébriles, torpeur, anorexie et vomissements, ou biologique : remontée de la lymphocytose rachidienne sans réapparition de lymphoblastes, et surtout hyperalbuminorrhachie, qui s'estompent après arrêt du traitement. Quatre accidents neurologiques sont survenus sous forme de paraplégie sur 204 cas traités.

PINKEL et coll. emploient un protocole un peu différent. Leur protocole comprend une irradiation du crâne à 2400 rads par le Co^{60} et simultanément cinq injections intra-rachidiennes de méthotrexate, 12 mg par injection, deux injections par semaine.

La plupart de nos malades traités à base de rubidomycine l'ont été selon ce protocole préconisé par l'Unité de Chimiothérapie de l'Hôpital SAINT Louis, service du Professeur Jean BERNARD en Avril 1967.

Depuis cette date, d'autres protocoles ont été proposés, associant rubidomycine à autre chose en traitement d'induction.

Le protocole 02 LA 68 propose en induction :

- rubidomycine : 60 mg/m², 30 mg/m² aux jours 1, 2 et 3 de chaque semaine.
 - méthyl GAG : 350 mg/m² aux jours 1, 3 et 5 de chaque semaine.
 - 6-mercaptopurine : 90 mg/m² per os à partir du jour 1.
 - prednisone : 40 mg/m² per os à partir du jour 1.
- le traitement d'entretien ne variant pas.

En réinductions, on fera :

- rubidomycine : 30 mg/m² aux jours 1 et 2,
- méthyl GAG : 250 mg/m² aux jours 3, 5 et 8.

D'autres protocoles plus récents encore ont été proposés. Nous n'en avons pas l'expérience et n'avons pu nous procurer de résultats préliminaires quant à leur emploi.

Le protocole I2 LA 69 associe en induction asparaginase et rubidomycine, ainsi qu'en traitement de réinduction, le traitement d'entretien comportant 6-mercaptopurine + méthyl GAG. Il semble que le fait d'ajouter l'asparaginase n'augmente pas la durée médiane de la première rémission complète, mais permette de l'obtenir plus rapidement. L'asparaginase est remplacée, en cas de contrindication, par la cytosine arabinoside.

Le protocole 09 LAM 7I, en cours d'expérimentation, associe en induction l'asparaginase - endoxan - céribidine - ara C, les réinductions reprenant les médicaments de l'induction.

Modalités de traitement	Période de traitement	Nombre de cas	% de RC	Références
prednisone : 3 mg/kg/j. p.o. + X : 0,15 mg/kg/j. p.o.	1956 - 1960	118	12,5	J. Bernard M. Boiron et coll. 1964
ethyl-GAG 0 mg/m2/3 f.sem. IV. + MP : 100 mg/m2/j. p.o.	1963	45	33	M. Boiron C. Jacquillat et coll. 1965
ethyl GAG : 350 mg/m2/ f.sem. IV. + MP : 90 mg/m2/j. p.o. + X : 15 mg/m2/2 f.sem. IV.	1965	24	35	Résultats non publiés.
prednisone : 30 mg/m2/j. IV.	1965	39	28	J. Bernard, M. Boiron et Coll. 1966.
prednisone : 30 mg/m2/3f. sem. IV. + ethyl GAG : 350 mg/m2/ f.sem. IV. + MP : 90 mg/m2/j. p.o. + prednisone : 40 mg/m2/j. p.o.	1966	32	43	M. Weil, C. Jacquillat et coll. 1969
cladribine : 0,1 mg/kg/j. IV.	1966 - 1967	64	54	M. Boiron C. Jacquillat et coll. 1967

TABEAU VIII : Résultats des traitements d'induction de la rémission complète dans les leucémies aiguës granulocytaires en fonction des traitements utilisés (clinique des Maladies du sang -

Professeur J. BERNARD).

III - TRAITEMENTS DE REANIMATION HEMATOLOGIQUE NECESSAIRE.

La rémission complète des leucémies aiguës passant par un stade presque obligatoire d'aplasie myéloïde, il a fallu accepter les risques de cette dernière et essayer d'en contrôler les complications essentielles, les hémorragies et les infections. Dans ce but sont employés les transfusions de plaquettes d'une part, l'isolement du malade dans des conditions aussi peu septiques que possible, les transfusions de globules blancs et l'usage rationnel des antibiotiques d'autre part (II2).

a) Une première mesure préventive à l'infection chez les sujets en aplasie est leur isolement et leur maintien dans des chambres aussi peu septiques que possibles. La solution la meilleure semble être celle de la bulle stérile en plastique mais elle n'est pas encore d'emploi courant (92, IOI, IO3).

b) Les transfusions de plaquettes :

Leur indication est posée de façon systématique chez ces sujets soumis à une chimiothérapie intensive, pour leur permettre de passer le cap de l'aplasie médullaire. Les hémorragies résultant de la thrombopénie peuvent être contrôlées par les transfusions de plaquettes, les hémorragies sévères ne sont que rarement observées pour un nombre de plaquettes supérieur à 20 000/mm³ (46, IO5).

Les plaquettes transfusées doivent être viables, efficaces pour assurer l'hémostase d'une part et injectées en quantité suffisante d'autre part. Les transfusions doivent être répétées fréquemment, pendant des périodes plus ou moins longues, de quelques jours à quelques semaines exceptionnellement; on connaît le problème important que pose l'immunisation progressive du receveur qui entraîne une hyperdestruction plaquettaire et l'inefficacité des plaquettes transfusées par un double mécanisme.

Quelles que soient les conditions techniques utilisées, les plaquettes doivent être transfusées dans un délai maximum de six heures après le prélèvement qui sera effectué sur solution ACD hyperacidifiée, pH 6,5 pour éviter l'agré-gation plaquettaire spontanée (le taux de remise en circulation est alors le double de celui obtenu par prélèvement en ACD normal et la séquestration splénique immédiate est pratiquement nulle). Au Centre Départemental de Transfusion Sanguine de CAEN, le sang frais est prélevé sur poche triple en plastique, qui est moins nocif pour les plaquettes que le verre ordinaire et qui est de manipulation plus facile et plus stérile que les récipients en verre siliconé.

Ces poches sont centrifugées une première fois à basse vitesse (I 000 à I 200 tours/mn pendant IO mn), puis on isole le plasma riche en plaquettes (PRP) à l'aide d'un ex-

tracteur. La poche ne contenant plus que le culot globulaire est séparée des deux autres qui sont alors centrifugées une deuxième fois à haute vitesse (1 800 tours/mn pendant 30 mn). (D'autres auteurs conseillent 3 600 t/mn pour la deuxième centrifugation et une température optimale de manipulation de 8-12° C). On extrait alors le plasma et il reste un culot plaquettaire sédimenté au fond d'une poche qui est resuspendu dans 20 à 40 ml de plasma; le plasma pauvre en plaquettes (PPP) est utilisé à d'autres fins. Cette technique permet d'apporter de grandes quantités de plaquettes sous un faible volume; les quantités à transfuser sont fonction à la fois du nombre initial de plaquettes, du poids et de la taille évaluée en m² de surface corporelle du sujet à transfuser.

L'unité plaquettaire, c'est-à-dire le concentré, fait à partir d'une poche de sang total de 500 ml (avec 200 000 plaquettes/mm³) apporte au maximum 1×10^{11} plaquettes. Chez un individu de 1 m² de surface corporelle (enfant de 30 kg par exemple), on obtient une augmentation de 12 à 14 000 plaquettes/mm³. On considère qu'il faut 4 unités plaquettaires pour élever ce nombre à 50 000/mm³. Chez un adulte de 60 kg, il faut transfuser 8 unités plaquettaires, quantité suffisante à maîtriser la plupart des phénomènes hémorragiques.

Ceci tient compte d'une récupération maximum. FREIREICH a bien montré en fait que, dans les conditions idéales de prélèvement et de transfusion, une moyenne de seulement 30 % des plaquettes injectées sont retrouvées dans la circulation une heure après la transfusion, cette moyenne tombant à 15 % chez les malades fébriles et infectés. De plus, la répétition des transfusions de plaquettes rend celles-ci de moins en moins efficaces, posant le problème de l'immunisation du receveur (46).

Les transfusions de plaquettes ont toujours eu un effet bénéfique dans nos cas.

c) Les infections bactériennes :

Les malades traités passant par une phase quasi obligatoire d'aplasie, nombreux sont les décès imputables, pendant cette phase, aux infections bactériennes et en particulier aux infections par staphylocoques, colibacilles, pyocyaniques..... L'antibiothérapie joue donc un rôle primordial dans la thérapeutique.

- Avant la phase d'aplasie, trois possibilités peuvent se présenter :

- . malade non fébrile et non infecté apparemment,
- . malade fébrile et infecté de manière évidente,
- . malade fébrile dont le fièvre ne peut être rapportée avec certitude à une infection bactérienne.

Dans tous les cas, on aura intérêt à effectuer le

plus de prélèvements possibles et à en faire la culture : urines, selles, gorge, vagin.....

Si le malade n'a pas de fièvre et n'est pas infecté, on n'a pas intérêt à utiliser les antibiotiques qui risqueraient de sélectionner un germe résistant et être par la suite responsable d'une infection grave.

Le malade infecté et fébrile sera le plus souvent mis à une antibiothérapie systématique avant la réponse des bactériologistes en se souvenant que l'antibiogramme ne doit pas toujours faire changer une antibiothérapie qui se révèle active (on emploie le plus souvent l'association céphalosporine kanamycine qui est synergique et présente un large spectre).

Chez un malade fébrile sans infection apparente, on a peut être intérêt à attendre les résultats de laboratoire, mais l'état du malade oblige souvent à adopter l'attitude précédente.

- Pendant la phase d'aplasie, l'utilisation des antibiotiques est primordiale.

Si le malade est non fébrile et non infecté, l'utilisation des antibiotiques à titre préventif n'est pas indiquée pour les mêmes raisons que lorsque le malade n'est pas en phase d'aplasie. Ceci est l'attitude communément admise; nous reviendrons sur ce point.

Chez le malade fébrile, les prélèvements divers et répétés sont indispensables ainsi que les hémocultures, il s'agit en effet souvent d'une septicémie. On instituera des doses massives d'une antibiothérapie synergique et à large spectre telle céphalosporines - kanamycine avant même les résultats du laboratoire.

- Les infections à levures, très graves, sont observées surtout au décours des aplasies. Les antibiotiques courants sont là sans effet. L'amphotéricine B est douée d'une certaine action mais sa toxicité est grande et rend son emploi délicat. La nystatine est utilisée de façon systématique pour prévenir la généralisation d'une candidose à point de départ buccal.

- Le traitement par les antibiotiques doit être maintenu jusqu'à au moins dix jours après la phase d'aplasie, un arrêt trop précoce entraînant le risque d'une rechute, plus encore que dans les cas d'infection sans aplasie.

Néanmoins, l'efficacité de l'antibiothérapie est malheureusement souvent réduite par comparaison avec son efficacité chez les malades non leucémiques, porteurs d'une infection bactérienne grave, du fait de l'absence de globules blancs chez les aplasiques (44, II0).

Il est donc nécessaire d'ajouter, dans la mesure du possible, des transfusions de globules blancs à l'antibiothérapie.

- Les transfusions de globules blancs de donneurs atteints de leucémie myéloïde chronique en phase myélocytaire :

le sang des sujets atteints de leucémie myéloïde chronique en phase myélocytaire présente deux avantages : le premier est d'apporter, pour un seul flacon de 500 ml environ 10¹¹ Globules blancs si le donneur a 200 000 granulocytes par mm³; le deuxième est d'entraîner une greffe temporaire, les cellules plus jeunes pouvant se diviser et "mûrir" chez le receveur, ce qui permet d'observer parfois une élévation du nombre de globules blancs quelques jours après la transfusion.

Toutes transfusions de globules blancs sera naturellement entourée des précautions inhérentes à toute transfusion correcte; en particulier, il faut s'assurer de l'absence d'hémolysines chez le donneur. On prendra soin de choisir également un donneur atteint de leucémie myéloïde chronique en phase myélocytaire et ayant au moins 100 000 globules blancs circulants.

Ces transfusions permettent de lutter efficacement contre les infections graves sur lesquelles l'antibiothérapie n'avait plus d'action, ce qui tendrait à prouver que les leucocytes de LMC conservent leurs propriétés anti-infectieuses (49, 50, 78, 101).

- Un autre moyen de lutter préventivement contre l'infection est en cours d'essai. Les auteurs américains ont en effet remarqué que les infections étaient souvent dues, en phase d'aplasie, aux bactéries hôtes normales des sujets et en particulier aux bactéries du tube digestif. D'où l'idée d'employer une antibiothérapie per os ne passant pas la barrière intestinale associée à une antibiothérapie antifongique. L'association gentamycine-vancomycine-amphotéricyne B est actuellement à l'étude. Une désinfection cutanéomucqueuse est également associée dans le but de traquer les moindres foyers infectieux. Il serait souhaitable également que les malades puissent être mis à une alimentation entièrement cuite (103).

IV - RESULTATS PERSONNELS :

Nous avons répertorié et étudié trente cas de leucémies aiguës de la série granulocytaire chez l'adulte, découverts et traités depuis 1968. Ces trente cas se répartissent comme suit (figure 5)

- 18 leucémies aiguës myéloblastiques,
- 7 leucémies indifférenciées,
- 3 acutisations de leucémie myéloïde chronique,
- 1 leucémie aiguë promyélocytaire,
- 1 érythroleucose.

Nous étudierons d'abord les résultats d'ensemble, en voyant la fréquence des remissions complètes, en essayant d'analyser les échecs, en calculant la durée des remissions et la durée de vie, puis nous exposerons quelques cas typiques de notre série (IO8).

I) Résultats d'ensemble - fréquence des remissions :

- Les trente malades de notre étude se répartissent en :

- 15 hommes,
- 15 femmes.

Il n'existe donc pas de différence de répartition selon le sexe; 17 malades étaient âgés de plus de 50 ans, 13 de plus de 60 ans, 5 de plus de 70 ans.

- Neuf malades n'ont pu être traités par un produit ou une association vigoureuse, soit en raison de leur âge, soit en raison de tares cardiaques, soit à cause d'un décès trop précoce après le diagnostic, les vingt et un autres ayant reçu avec plus ou moins de succès un traitement d'attaque à base de rubidomycine ou de l'association prednisone - 6-mercaptopurine - méthyl GAG (figure 6).

- Si nous exprimons les résultats en bloc, seuls dix malades ont pu être mis en rémission complète et un en rémission incomplète, soit un tiers de succès; nous verrons que nous pouvons moduler nos résultats après étude des échecs en induction et des résistances thérapeutiques.

- Selon l'âge, 8 malades de moins de 40 ans ont été traités. Sur ces 8 malades, 6 ont pu être mis en rémission. Sur les 22 restant, seuls 5 ont vu une rémission. Donc, malgré le faible nombre de cas, il semble bien que les résultats soient nettement meilleurs lorsqu'on a affaire à des malades jeunes (figure 7).

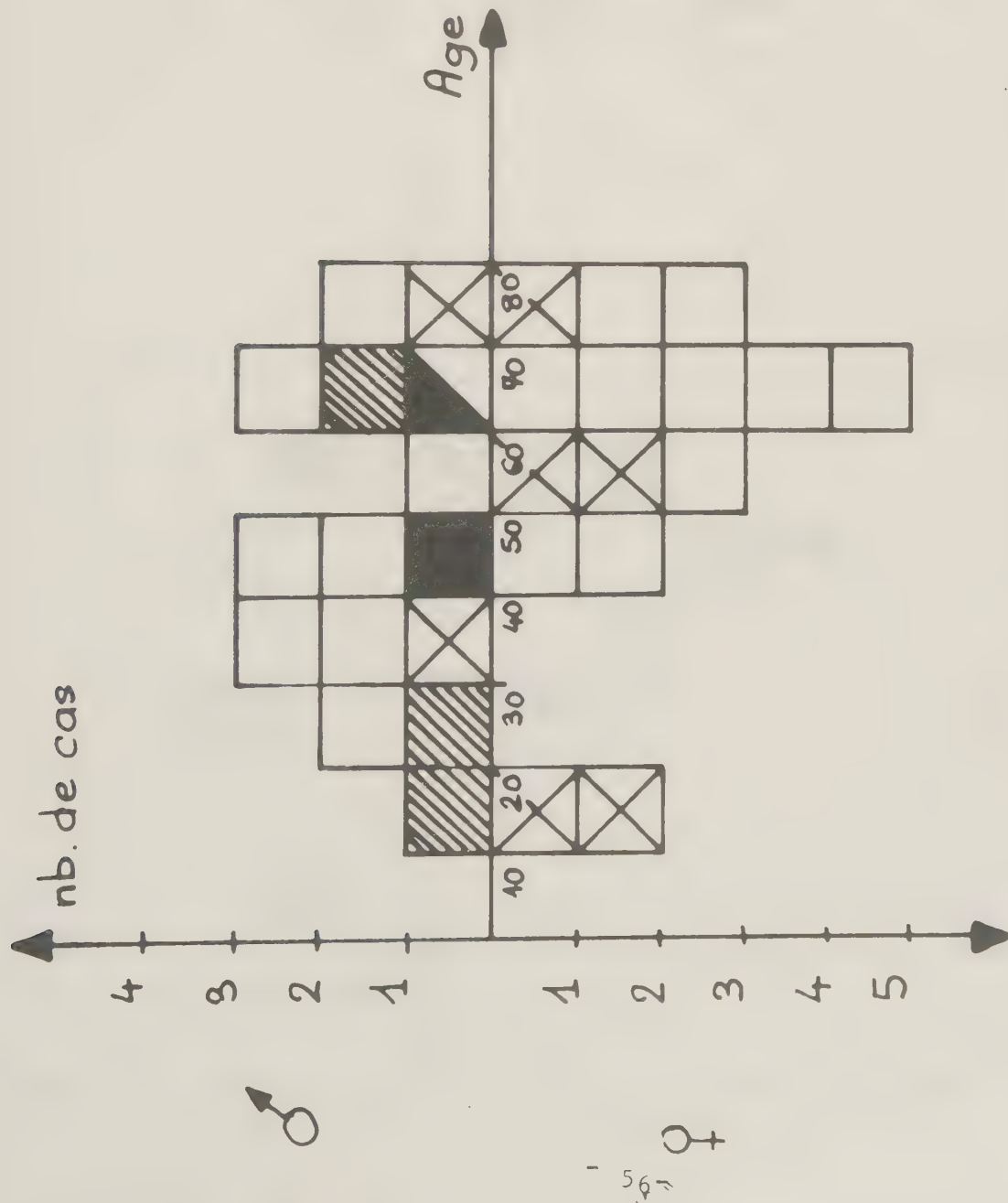
2) Analyse des échecs :

Nous diviserons notre analyse en deux parties, l'une étudiant les décès en induction, l'autre les résistances thérapeutiques.

a) Les décès en induction :

7 de nos malades entrent dans ce cadre.

- Un malade, âgé de 30 ans, est décédé quatre jours après son admission. Il présentait une hépatomégalie importante et une hyperuricémie. Le nombre de leucocytes passa de 30 000 à 100 000 en quarante huit heures, le nombre des plaquettes restant inférieur à 50 000. La blastose médullaire s'élevait à 90 % de myéloblastes dans une moelle riche. Un traitement par la rubidomycine (2 mg/kg), une réanimation hémato-logique à base de sang total frais, de plaquettes et de P.P.S.B. fut entrepris. Le malade décéda dans un tableau d'hémorragie cérébro-méningée.



□ L.A.M. 18

▣ Leucémie indifférenciée : 7

▨ Acutisation de 3 L.M.C.

▤ Leucémie aigüe 1 promyélocytaire

■ Erythroleucose: 1

Fig 5 - LEUCEMIES AIGUES non LYMPHOBLASTIQUES de L'ADULTE

- Type cytologique selon l'âge et le sexe.

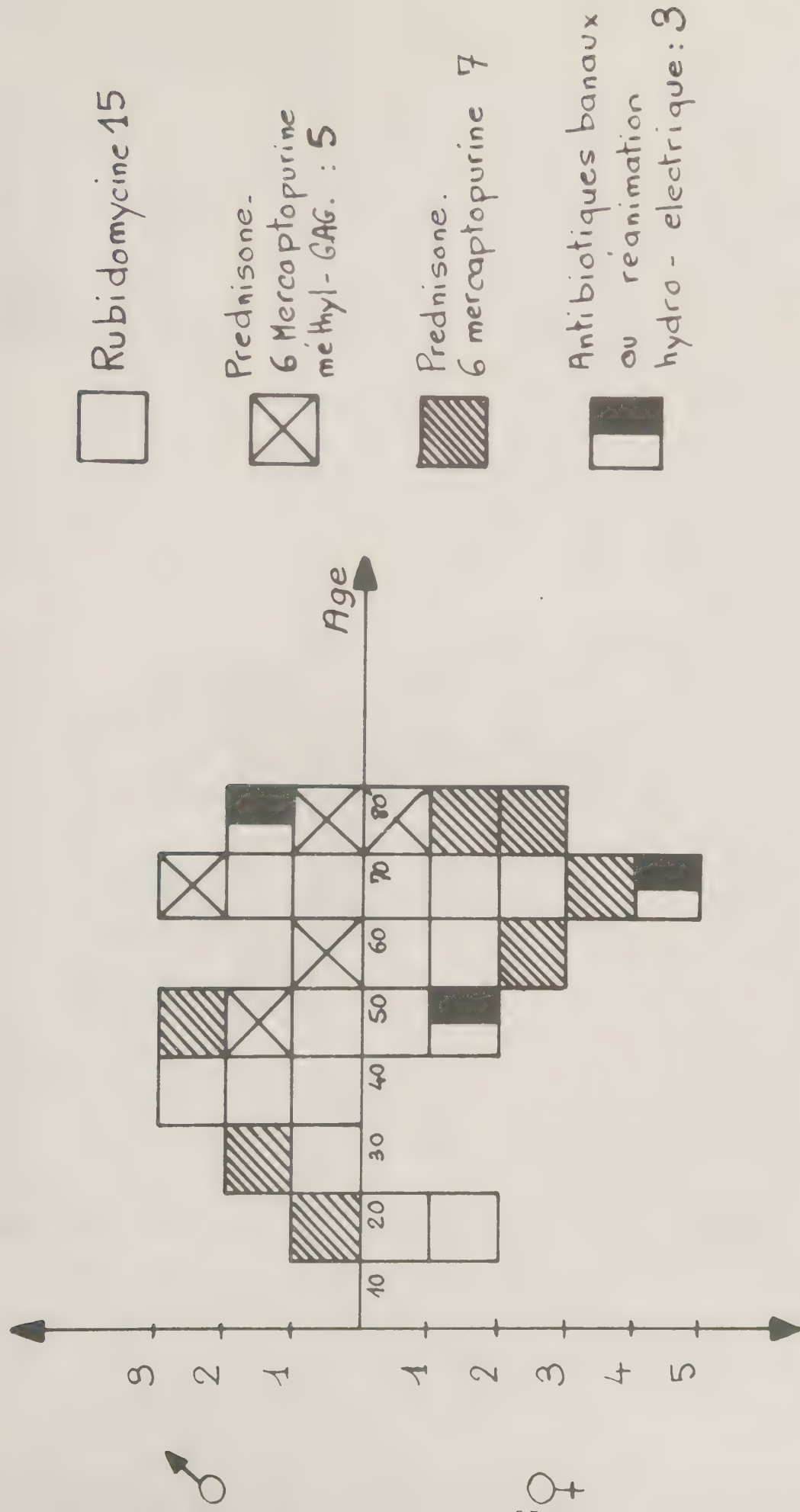


Fig 6 - LEUCEMIES AIGUES de L'ADULTE autres que LYMPHOBLASTIQUES.
 - Traitements d'induction selon l'âge et le sexe.

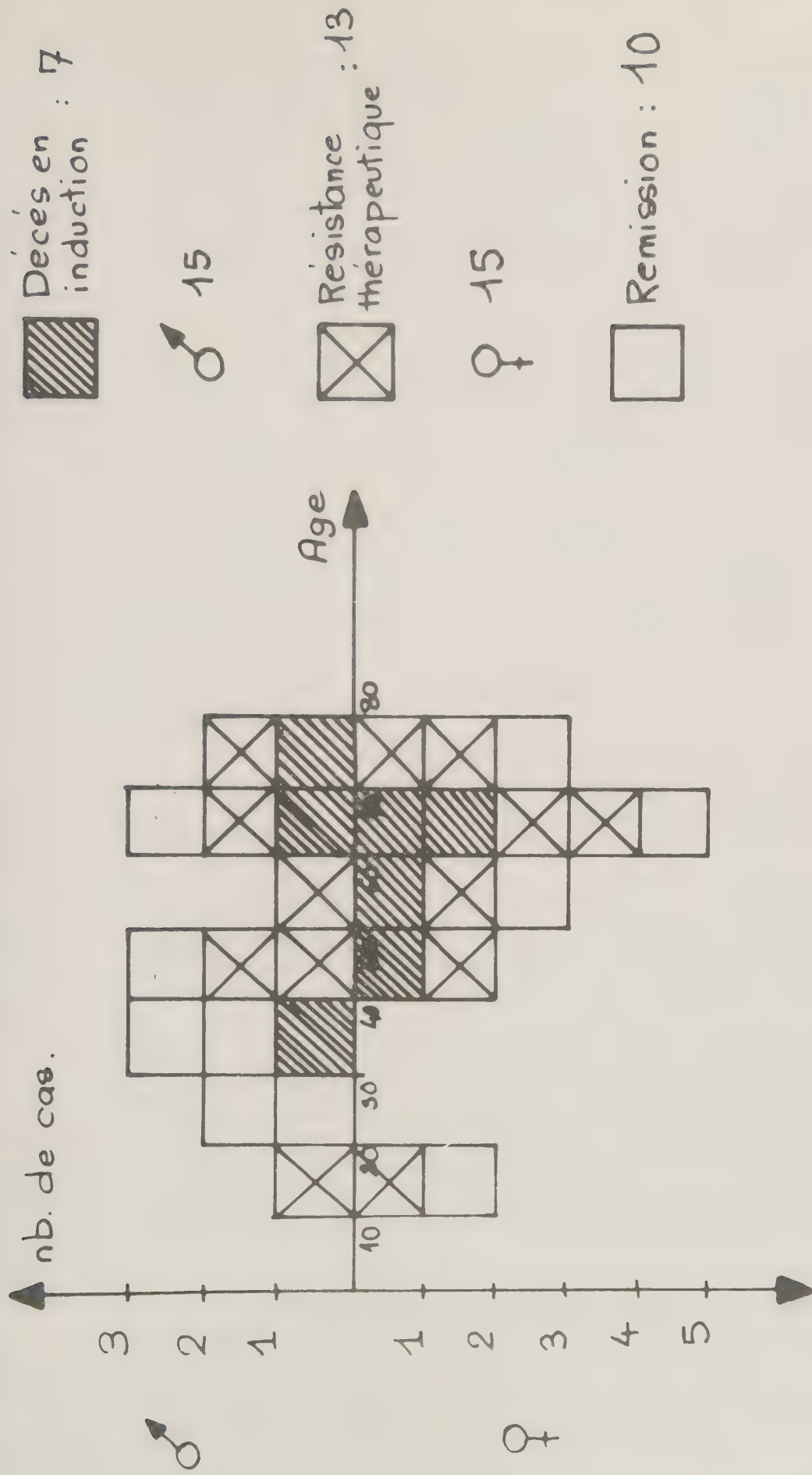


Fig. 7 - LEUCEMIES AIGUES de la SERIE GRANULEUSE.
- Répartition selon l'âge et le sexe - Résultats.

- Deux autres malades décédèrent cinq jours après leur admission.

L'une, âgée de 66 ans, ayant des antécédents de coronarite, fut dépistée à la suite d'une NFS faite en raison d'une pâleur marquée. Elle révélait 36 % de myéloblastes. A son admission, elle présentait une tumeur médiastinale droite, une petite splénomégalie. La moelle, très riche, était envahie par 82 % de myéloblastes. Elle fut mise à la caryolysine et à l'hémisuccinate d'hydrocortisone en raison d'une gêne respiratoire intense. Le nombre de leucocytes augmentait rapidement jusqu'à 110 000 et la malade décédait.

L'autre, âgé de 66 ans, était porteur d'un diabète. Dès son admission, la NFS montrait une leucocytose à 210 000 dont 97 % de blastes, et des plaquettes à 90 000. La moelle était envahie à 100 % par des myéloblastes et le malade décédait très rapidement malgré le traitement institué (rubidomycine 2 mg/kg - cortancyl 130 mg/24 h.).

- Sept jours après son admission, décédait Monsieur TAL....., âgé de 77 ans, qui présentait une leucémie aigüe indifférenciée avec 70 % de blastes PAS - peroxydases - médullaires, et une fibrinolyse. Aucune chimiothérapie n'a été administrée.

- Enfin, trois autres malades décédèrent dix jours après leur admission.

L'un porteur d'une leucémie aigüe indifférenciée, fut rendu in extrémis à sa famille, -qui refusa le traitement par la rubidomycine-, après un épisode septicémique à streptocoque B hémolytique. Il était âgé de 51 ans.

Une autre, âgée de 41 ans, présentait une leucémie aigüe myéloblastique hyperleucocytaire et hypertumorale. Elle semblait très rapidement dans un coma profond. De 144 000 leucocytes dont 99 % de blastes, elle passait à 300 000 leucocytes dont 100 % de blastes.

La dernière âgée de 62 ans, fut admise alors qu'elle était déjà en aplasie sans traitement. La moelle très pauvre, comportait 69 % de myéloblastes; la NFS montrait une hémoglobine à 9,8 g, 25 000 plaquettes/mm³ et 1 400 leucocytes dont 80 % de blastes. Elle reçut du sang total frais et des plaquettes. Malgré le traitement par la 6-mercaptopurine et la prednisone, elle décédait au bout de dix jours d'un syndrome hémorragique par coagulation intravasculaire.

On voit donc que nos malades, décédés précocément, présentaient soit des formes hyperleucocytaires ou tumorales, soit au contraire, des formes cytopéniques. Les complications furent fréquentes. La thérapeutique appliquée fut nulle ou agit trop peu de temps pour pouvoir être efficace avant le décès (traitement inférieur à 3 jours).

Du fait même que l'on n'eut pas le temps d'agir véritablement sur le cours de la maladie, si l'on exclut ces cas du calcul de la fréquence des rémissions, on voit que cette fréquence passe de 33,3 % à 43,4 %.

b) Résistance thérapeutique :

Douze malades entrent dans ce cadre. On parle de résistance thérapeutique lorsqu'on n'obtient pas de rémission complète ou incomplète malgré une thérapeutique bien conçue et appliquée suffisamment de temps.

Nous isolerons tout d'abord de nos douze cas celui de la seule leucémie aigüe promyélocytaire et de l'érythroleucose qui aient été dépistées et traitées.

- On connaît la gravité particulière des leucémies aigües promyélocytaires (II, I3). Le cas qui nous occupe s'est produit chez un homme de 61 ans. Il s'est manifesté au début par des hématomes fréquents et une hématurie. Une NFS montre une leucocytose inférieure à 50 000 globules blancs par millimètre-cube mais avec 94 % de promyélocytes. La moelle très riche, est envahie par 96 % de promyélocytes. Dès son admission, le taux de fibrine n'est que de 0,25 g/l.

Le malade reçoit des transfusions de sang frais et de plaquettes. Un traitement par la rubidomycine est entrepris; il recevra 4 mg/kg.

Au cours d'une phase d'aplasie sans disparition de la blastose médullaire, le malade décède 17 jours après son admission d'une septicémie à pyocyanique.

- Le diagnostic d'érythroleucose, confirmé par le Docteur FLANDRIN, cytologiste à l'Hôpital Saint-Louis, fut posé pour l'affection dont souffrait Monsieur DES....., portugais de 41 ans, qui avait été admis pour des douleurs de l'hypochondre gauche. A son entrée dans le service, l'examen clinique était négatif. Seule, la radiographie pulmonaire révélait une opacité médiastinale évocatrice d'adénopathie. Il existait 90 000 plaquettes par mm³ dans le sang circulant ainsi que 8 300 leucocytes. La moelle, très riche, était envahie par des formes très jeunes de la lignée rouge et de la lignée granuleuse.

Se posait alors un problème thérapeutique, car cette forme supporte très mal les traitements agressifs qui entraînent une lyse cellulaire importante. Le seul traitement consiste en des transfusions, de la 6-mercaptopurine et du cortancyl. Le malade faisait bientôt une gingivite hypertrophique et des complications infectieuses, on retrouvait du staphylocoque pathogène à la myéloculture. Il décédait un mois et demi après son admission en anurie, sans avoir pu obtenir de rémission.

- Les dix cas de résistance thérapeutique restant se décomposent en 9 cas de leucémie aigüe myéloblastique et 1 cas de leucémie aigüe indifférenciée.

Le délai de survie après diagnostic va de quinze jours à un mois et demi sans avoir pu obtenir de rémission complète.

La distribution selon l'âge est la suivante :

- la leucémie aigüe indifférenciée touchait une jeune fille de 17 ans.
- trois malades étaient âgés de plus de 70 ans.
- les six autres avaient entre 48 et 62 ans.

Les thérapeutiques employées furent (figure 6) :

- prednisone + 6-mercaptopurine chez deux malades très âgés dont l'un avait des antécédents d'angor. Tous deux avaient dès le début une leucopénie.

- prednisone + 6-mercaptopurine + méthyl GAG chez trois malades dont l'un, présentant une leucopénie à 1 600 dès le début, avait des antécédents d'infarctus du myocarde, l'autre de 71 ans, était trop âgé pour tenter un traitement par la rubidomycine, le troisième, jeune encore, étant un cirrhotique, fut d'abord traité par cette association puis par la rubidomycine (4 mg/kg) sans succès.

- les cinq derniers cas furent traités par la rubidomycine à doses moyennes (1 à 4 mg/kg), fortes (9 à 10 mg/kg) ou très fortes (18 et 19 mg/kg).

Les adjuvants thérapeutiques furent largement employés sous forme de chambre semi-stérile, antibiothérapie et réanimation hématologique : transfusions de sang total et de plaquettes, transfusions de globules blancs de leucémie myéloïde chronique dans trois cas (un cas de leucopénie profonde initiale à 800 avec une moelle très pauvre, deux cas de septicémie à pyocyanique lors de la phase cytopénique thérapeutique). Ces transfusions de leucocytes de leucémie myéloïde chronique restèrent inopérantes.

3) Durée des rémissions :

Sur les 30 malades étudiés, 10 ont pu être mis en rémission complète, 1 en rémission incomplète.

Les rémissions complètes obtenues l'ont été chez :

- 4 malades atteints de LAM.
- 4 malades atteints de leucémie aigüe indifférenciée.
- 2 malades présentant une acutisation de LMC.

a) Si l'on envisage les résultats globaux sans envisager les différents traitements appliqués, les premières

rémissions ont duré respectivement :

15 jours, I mois (malade perdue de vue), I mois 20 jours, 3 mois et demi, 5 mois, 7 mois 10 jours, quatre malades étant encore en vie avec une première rémission complète de 7 mois (2 cas), II mois et 2I mois, ces deux derniers sans rechute.

La durée médiane de la première rémission complète calculée selon la méthode actuarielle s'établit aux environs de 7 mois. Les deux malades n'ayant pas rechuté ont donc largement dépassé ce délai (figure 10).

b) Nos malades ont été traités selon différents protocoles.

2 ont reçu en traitement d'induction l'association prednisone-6-mercaptopurine-méthyl GAG en raison de leur état physique et de leur âge (66 et 79 ans).

- dans le premier cas, il s'agissait d'une LMC, connue et traitée depuis un an et neuf mois par misulban, en acutisation. La rémission complète fut obtenue en neuf jours par méthyl GAG : 400 mg; 6-mercaptopurine : 3 c/j. et prednisone : 60 mg/j. Elle dura 5 mois. Le malade décéda lors de la rechute.

- dans le second cas, la malade âgée de 79 ans, présentait une leucémie aigüe indifférenciée à forme hypertumorale avec hépatomégalie, splénomégalie et tumeur rénale droite probable. Une septicémie à streptocoque fut jugulée, la rémission complète établie le 2.I.1969; la malade sortit le 4.2.1969 sans rechute et fut perdue de vue.

7 autres furent traités par la rubidomycine. Il s'agit de 4 cas de leucémie aigüe myéloblastique et de 3 cas de leucémie aigüe indifférenciée âgés de 2I, 36, 43 et 60 ans pour les LAM, 15, 3I et 57 ans pour les indifférenciées. La dose moyenne de rubidomycine nécessaire à l'obtention de la rémission complète varie : 2 mg/kg pour 2 malades, 6 mg/kg, 6,5 mg/kg, 7,5 mg/kg, 10 mg/kg et 19 mg/kg. La dose moyenne de 6 à 10 mg/kg est conforme à celle établie par l'unité de chimiothérapie du Centre Hayem à l'Hôpital Saint-Louis. On voit donc qu'on peut obtenir une rémission complète avec de petites doses (2 mg/kg) mais qu'il faut parfois des doses voisines de la toxicité (19 mg/kg) (figure 13).

Grâce à cette thérapeutique, la durée de la première rémission complète s'élève à 15 jours, I mois et 20 jours, 3 mois et demi, 7 mois (2 cas), 7 mois et 10 jours, et II mois, les trois plus longues rémission correspondant aux doses de 6 à 8 mg/kg de rubidomycine.

La durée du traitement d'induction varie de 17 à 48 jours. La durée médiane de la première rémission complète s'établit là aussi à environ 7 mois. A l'issue de cette première rémission complète, six malades ont rechuté, trois sont décédés lors de cette rechute. Chez un malade, une

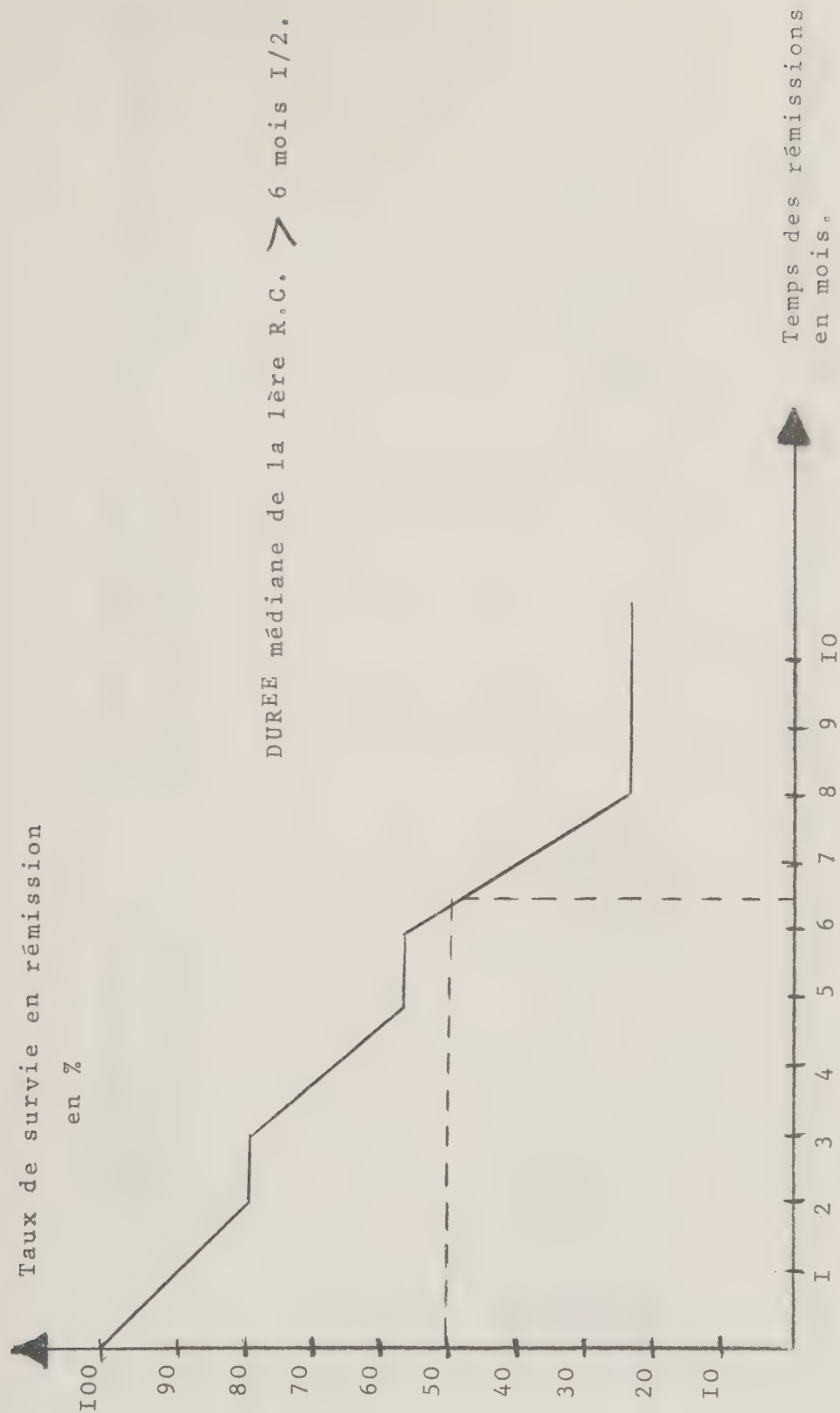


Figure 10 - LEUCEMIES AIGUES DE L'ADULTE AUTRES QUE LYMPHOBLASTIQUES
=====

Calcul de la durée médiane des rémissions selon la méthode actuarielle.

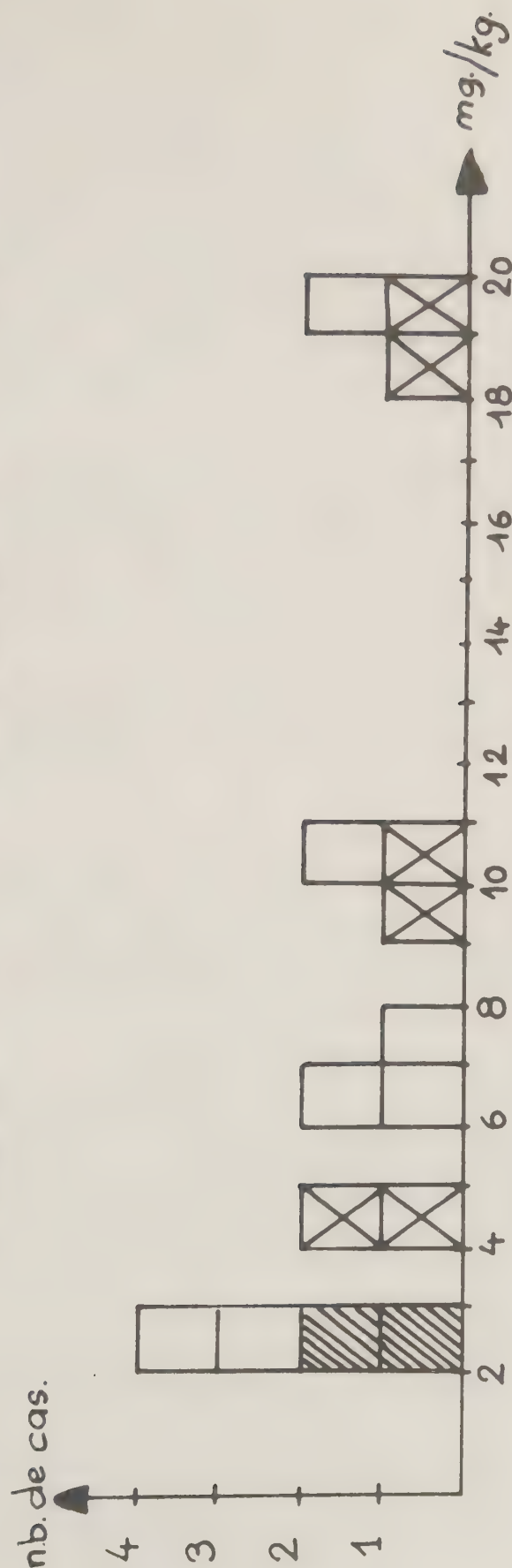
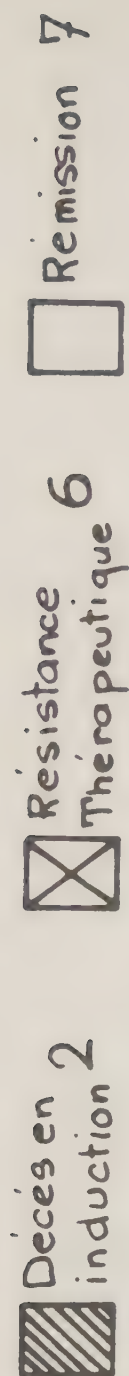


Fig. 13. LEUCEMIES AIGUES de l'ADULTE autres que LYMPHOBLASTIQUES

- Traitement d'induction par la RUBIDOMYCINE.

- Résultats selon la dose reçue.

nouvelle rémission, incomplète, fut obtenue par l'association rubidomycine-méthyl GAG; elle dura 7 mois, le malade décédant lors d'une nouvelle rechute. Chez un autre malade, une nouvelle rémission complète fut obtenue après avoir reçu, en deux mois, 16 mg/kg de rubidomycine et 8,5 mg/kg de méthyl GAG (cette malade avait reçu 6 mg/kg de rubidomycine en traitement d'induction). Il s'agissait là de rechute médullaire et périphérique. Un malade fit une rechute purement méningée qui résista d'abord à 8 injections IR de 17 mg de méthotrexate, mais céda à une polychimiothérapie IR (cytosine-arabinoside - méthotrexate - asparaginase) associée à de la radiothérapie centrée sur la région spino-cérébrale. Enfin, notre sixième malade, la plus jeune, est toujours en première rémission complète, au bout de onze mois (Novembre 1971).

Le dernier cas de rémission complète fut acquis chez un sujet d'une vingtaine d'années, en acutisation de LMC découverte un an et demi plus tôt et traitée par l'hydroxyurée. La rémission complète fut obtenue en quinze jours grâce à de fortes doses de corticoïdes (environ 400 mg/24 h.) et de purinéthol. Ce malade est toujours en vie sans rechute, en Novembre 1971, au bout de 20 mois.

Nous avons classé comme rémission complète un malade ayant eu une blastose médullaire nulle pendant quinze jours, puis une blastose médullaire très modérée pendant environ trois semaines.

4) Durée de vie (figures 8, 9 et II) :

a) Nous avons vu que la durée de vie des malades décédés en induction va de quatre à dix jours; celle des malades ayant présenté une résistance thérapeutique de quinze jours à un mois et demi.

Quant aux malades ayant présenté une rémission complète, ils ont survécu : 51 jours, 3 mois (2 cas), 5 mois (rendu in extremis à sa famille), 6 mois, 6 mois 3 semaines, 16 mois..... Quatre malades sont encore en survie au bout de 11 mois, 11 mois et demi, 12 mois et 21 mois. Le calcul de la durée médiane de survie montre qu'environ 55 % des malades entrant dans ce cadre ont un espoir de survie horizontal à partir de 7 mois (figure II).

Les malades dont la première rémission a été suffisamment longue, ont reçu un traitement d'entretien associant 6-mercaptopurine oral quotidien et méthotrexate intra-musculaire hebdomadaire. Des réinductions ont été entreprises au 1er mois, 2ème, 4ème, 7ème mois..... par rubidomycine et méthyl GAG sauf chez le malade ayant vécu 16 mois qui ne suivit pas de traitements de réinduction, et chez le malade ayant fait une rechute méningée qui reçut en réinductions l'association cytosine-arabinoside - rubidomycine. La durée médiane de survie des malades ayant présenté une résistance thérapeutique ou une rémission est d'environ 2 mois.

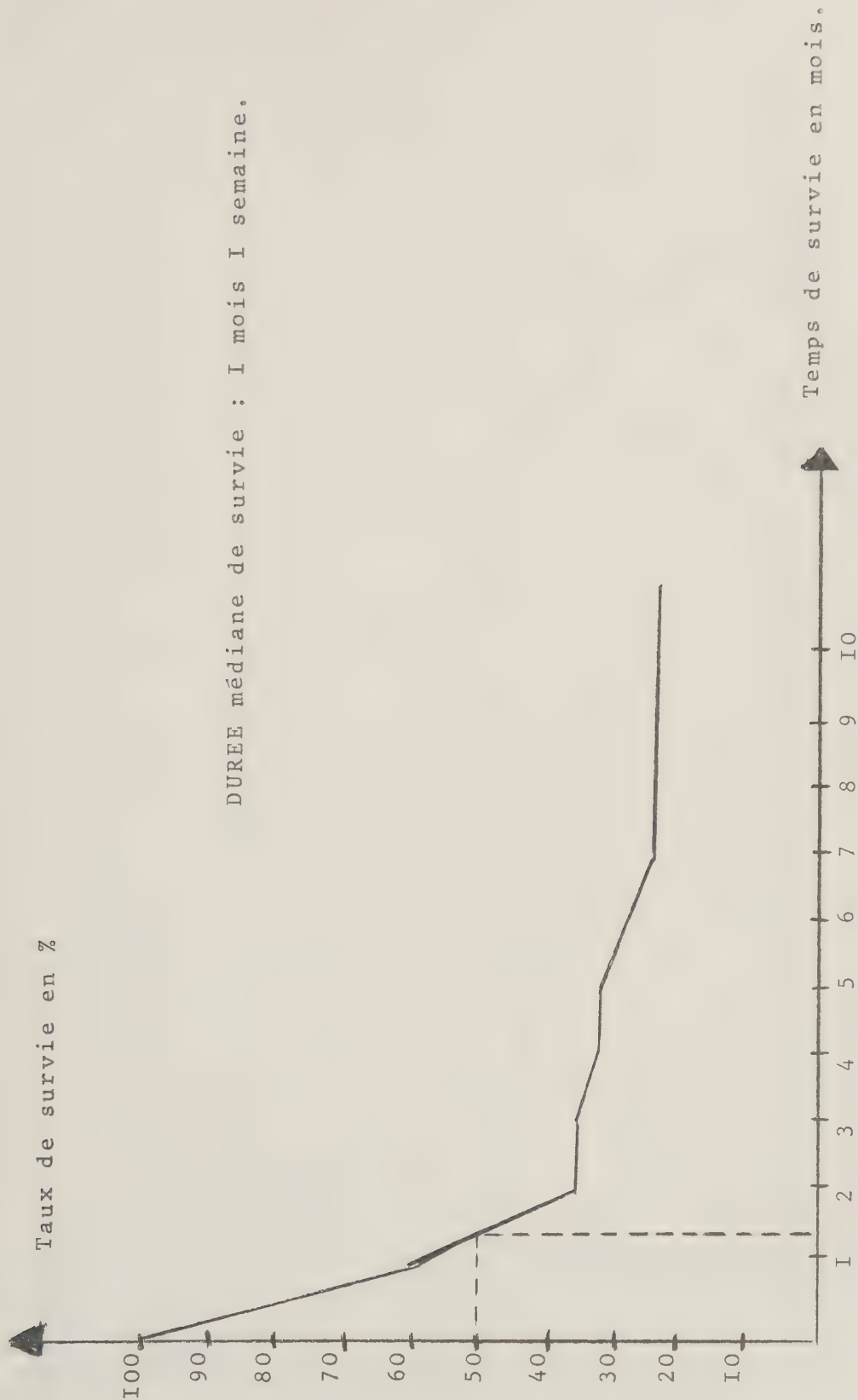


Figure 8 - LEUCEMIES AIGUES DE L'ADULTE AUTRES QUE LYMPHOBLASTIQUES

=====

Calcul du taux global de survie selon la méthode actuarielle.

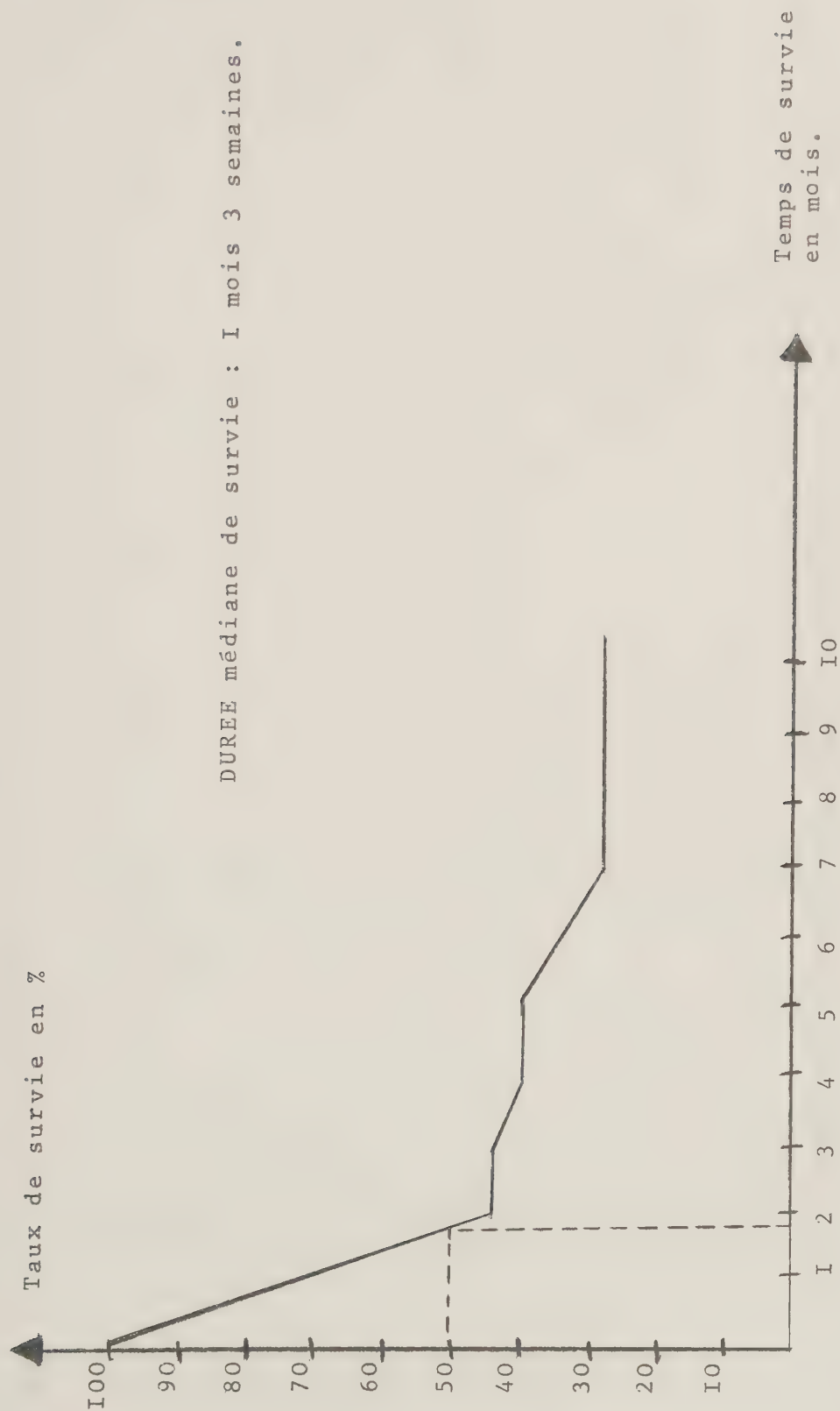


Figure 9 - LEUCÉMIES AIGUES DE L'ADULTE AUTRES QUE LYMPHOBLASTIQUES
 =====
 Calcul du taux de survie selon la méthode actuarielle chez
 les malades non décédés en induction.

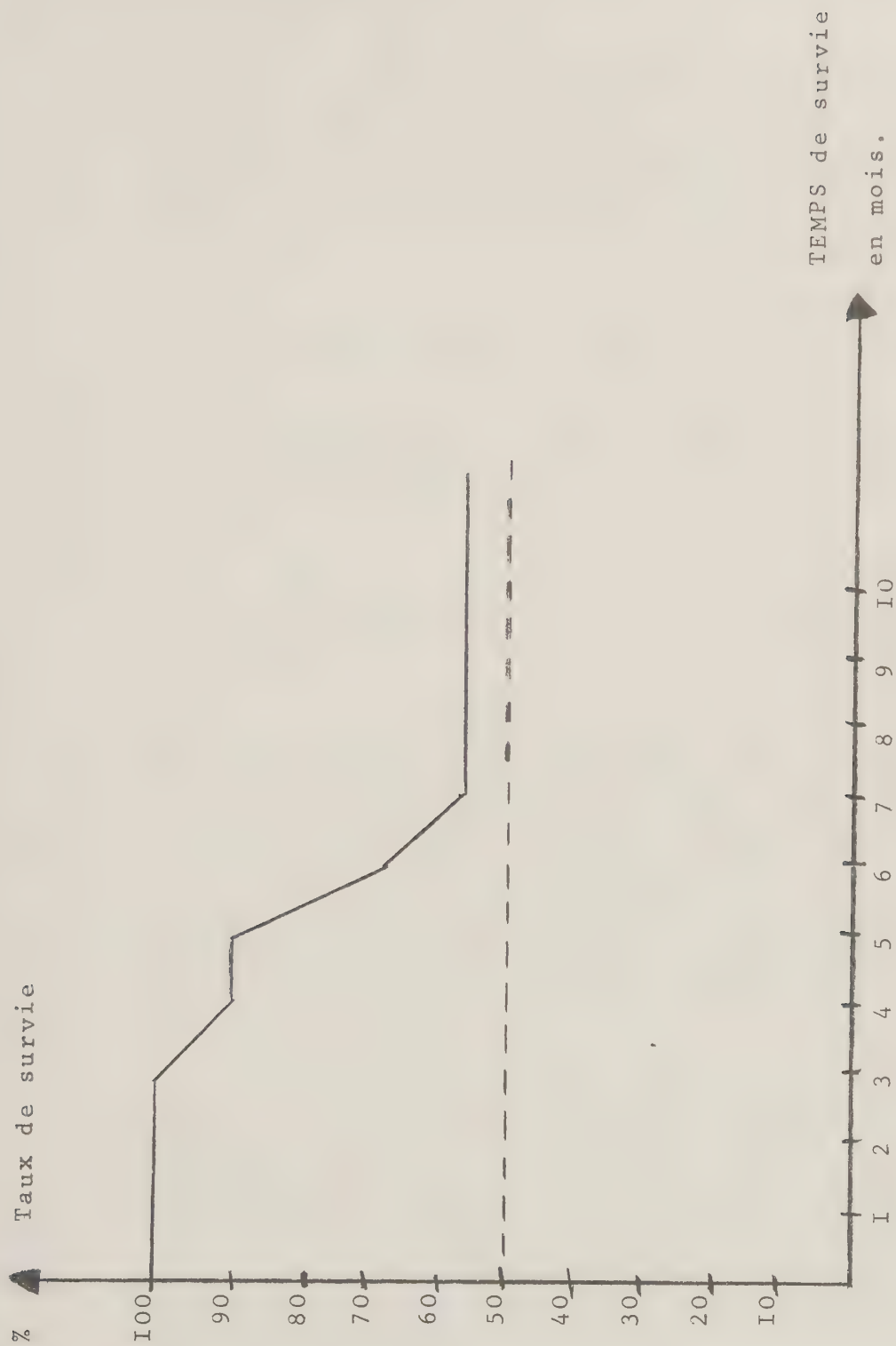


Figure II - LEUCEMIES AIGUES DE L'ADULTE AUTRES QUE LYMPHOBLASTIQUES
 Calcul du taux de survie chez les malades ayant pu être mis
 en rémission complète (méthode actuarielle).

b) Pour les trois acutisations de LMC, la durée de vie est de 3 mois, 6 mois et 21 mois (ce dernier actuellement en vie) pour une rémission incomplète dans le premier cas, une rémission complète de 5 mois dans le second et de 20 mois et demi dans le troisième.

Pour les 7 leucémies aiguës indifférenciées, 4 malades décédés ont survécu en moyenne 1 mois et une semaine, deux étant décédés en induction, un ayant présenté une résistance thérapeutique, le quatrième ayant eu une rémission courte (1 mois). Par contre, trois sont encore en vie avec 11 mois de recul (et une première rechute à 7 mois mise de nouveau en rémission (2 cas) et 12 mois sans rechute.

Nos dix huit cas de leucémie aiguë myéloblastique sont tous décédés, cinq en induction, neuf en présentant une résistance thérapeutique, quatre en rechute.

Dans le premier groupe, la durée de vie est inférieure à dix jours; dans le second, elle est comprise entre quinze et quarante cinq jours; dans le troisième, entre cinquante et un jours et seize mois.

c) Nous allons considérer maintenant la durée de survie non plus selon le type précis de leucémie aiguë de la lignée granuleuse, mais selon le traitement entrepris.

- Un premier groupe est constitué de trois malades, deux ne furent traités que par une antibiothérapie banale en raison d'un état infectieux sévère; l'exit survint dans un tableau de fibrinolyse aiguë pour l'un, dans un tableau de coma profond pour l'autre, avant toute chimiothérapie. La troisième présentant une tumeur médiastinale fut mise à la caryolysine et à l'hémisuccinate d'hydrocortisone avant de décéder très rapidement. A noter dans deux cas une augmentation importante de la leucocytose, le nombre de globules blancs dépassant 100 000 par mm³ dans un cas, 300 000 dans l'autre. Les durées de vie respectives furent de 7, 10 et 5 jours.

- Un deuxième groupe, de six malades, reçut l'association prednisone - 6-mercaptopurine justifiée par le type cytologique dans deux cas (1 érythroleucose - 1 acutisation de LMC qui reçut des doses fortes de prednisone), l'âge, des antécédents cardiaques ou une tricytopenie prononcée dans les quatre autres cas. Seul le cas d'acutisation de LMC fut mis en rémission (encore que celle-ci fut incomplète), les autres décédant en induction ou présentant une résistance thérapeutique. Les durées de survie dans ce groupe s'établissent à 10 jours (2 cas), 1 mois, 1 mois 1 semaine, 1 mois 15 jours et 3 mois.

- Un troisième groupe de cinq malades reçut l'association prednisone - 6-mercaptopurine - méthyl GAG en raison des antécédents d'infarctus (1 cas), de l'âge avancé (66, 71 et 76 ans), de tares viscérales autres (1 cas). Aucun ne décéda en induction, trois présentèrent une résistance théra-

peutique, deux furent mis en rémission complète pour 1 mois (malade de 79 ans perdue de vue) et 5 mois (acutisation de LMC décédé en rechute). Dans cette série, les malades ont survécu 21 jours, 4 semaines, 1 mois, 3 mois et 6 mois.

- Enfin, le dernier groupe, quinze malades, reçurent, pour traitement, de la rubidomycine. Il s'agit de 10 cas de LAM, 4 cas de leucémie aigüe indifférenciée et de 1 cas de leucémie aigüe promyélocytaire, âgés de 15 à 66 ans. Deux sont décédés en induction : l'un ayant une hyperuricémie à son admission, d'une hémorragie cérébro-méningée, l'autre, diabétique, avec une forme hyperleucocytaire, avait un envahissement complet de sa moelle (100 % de blastes au myélogramme). Ils survécurent 4 et 5 jours (figure 12).

Six autres ont présenté une résistance thérapeutique et décédèrent de septicémie dans cinq cas et en aplasie avec insuffisance rénale progressive dans un cas, au bout de 15 jours, 16 jours, 17 jours, 1 mois (2 cas) et 1 mois et demi.

Chez les sept derniers malades, une rémission complète fut obtenue. Trois sont encore en vie au bout de 11 mois (2 cas) et 12 mois (les 2 premiers en nouvelle rémission après rechute). Les autres survécurent 1 mois 3 semaines, 5 mois, 6 mois 3 semaines et 16 mois et décédèrent en rechute.

Le calcul selon la méthode actuarielle montre que la durée médiane de survie s'établit à environ 2 mois mais que la pente se redresse à partir du deuxième mois pour donner un espoir de survie de 46,5 % à 5 mois. Autrement dit, à 5 mois, presque la moitié de nos malades ont un espoir de survie. Si l'on juge les durées de survie par rapport au traitement institué, malgré le faible échantillonnage, il semble que les survies les plus longues soient obtenues grâce à la rubidomycine. Si 55 % des malades décèdent avant le 2ème mois, le pourcentage ultérieur de décès est inférieur à 25 %, et la pente devient horizontale après 7 mois pour le tiers des malades (figure 14).

V - DESCRIPTION DES OBSERVATIONS DE CAEN.

Nous ne reprendrons pas en détail toutes les observations de CAEN; nous exposerons seulement quelques cas caractéristiques de décès en induction, de résistance thérapeutique et de mise en rémission complète.

I) Dans le cadre des décès en induction, nous exposerons 2 observations.

Observation N° 1 : Le jeune BOU..., âgé de 30 ans, est adressé dans le service pour leucose aigüe le 3.6.1971.

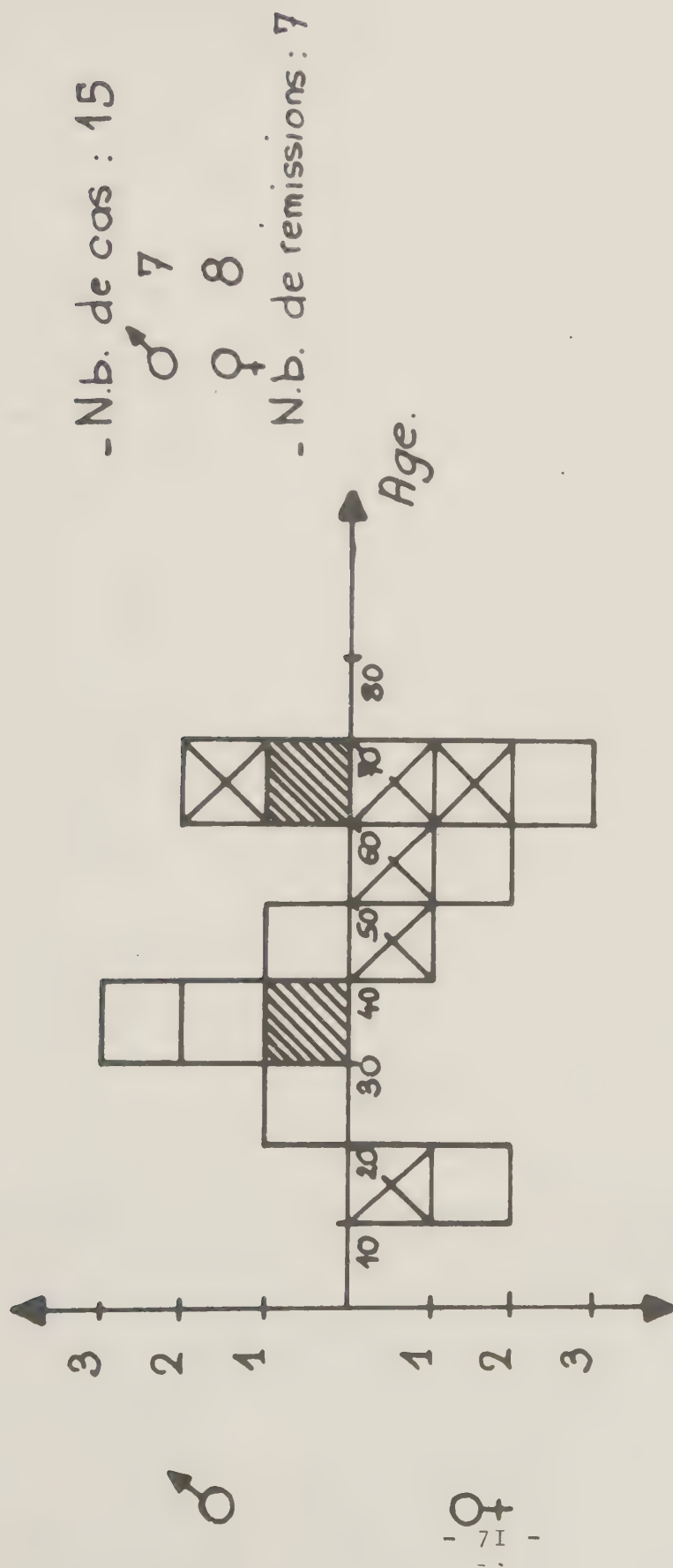


Fig. 12. LEUCEMIES AIGUES de l'ADULTE autres que LYMPOBLASTIQUES
 TRAITEMENT d'INDUCTION par la RUBIDOMYCINE.
 - Résultats selon l'âge et le sexe.



Figure 14 - LEUCEMIES AIGUES DE L'ADULTE AUTRES QUE LYMPHOBLASTIQUES.

Calcul du taux de survie des malades soumis au traitement par la RUBIDOMYCINE et non décédés en induction.

Opéré le 25.5.1971 d'un abcès de la marge de l'anūs, les suites opératoires sont simples jusqu'au 2.6.1971 où le malade ressent des douleurs scapulaires et des douleurs de la région splénique accompagnées de sueurs profuses et de fièvre. La NFS révèle alors 22 000 leucocytes avec 75 % d'éléments monocytaires d'aspect blastique. Le médullogramme confirme l'impression de leucose aigüe en montrant une infiltration d'éléments monocytoides d'allure blastique.

A son admission, sur le plan clinique on note essentiellement une très volumineuse hépatomégalie. La leucocytose périphérique est de 30 000 avec 90 % de leucoblastes; on trouve également 80 000 plaquettes et 11 g d'hémoglobine. Le myélogramme montre 85 % de leucoblastes dont 30 % d'éléments peroxydases +. Il existe une hyperuricémie à 85 mg, une hyperazotémie à 1 g, une chute du temps de Quick à 40 %, intéressant surtout la prothrombine vraie, sans abaissement du fibrinogène, témoignant vraisemblablement d'une infiltration leucoblastique hépatique. Le chiffre des globules blancs périphériques s'élève en moins de 48 heures à plus de 100 000.

Après trois jours de "préparation par des antibiotiques" à fortes doses (keflin, gentalline) et le recours au zyloric et aux boissons alcalines abondantes, la rubidomycine est commencée le 6.6.1971. La veille, la température était redevenue normale; il n'existait que très peu de purpura. Le 6.6.1971, le malade s'aggrave, se plaint de céphalées, vomit et présente une hyperventilation nette. Quelques heures plus tard, on note une raideur méningée et l'état de conscience se dégrade rapidement. On évoque d'emblée une hémorragie cérébro-méningée. Malgré les transfusions de plaquettes et l'injection de P.P.S.B., aucune amélioration n'est constatée et le malade est ramené "in extremis" par sa famille.

Au total, il s'agissait donc d'une leucose aigüe myéloblastique à forme hypertumorale et rapidement hyperleucocytaire décédée au bout de quatre jours dans un tableau d'hémorragie cérébro-méningée. Le traitement chimiothérapique institué fut la rubidomycine; le malade n'en reçut qu'un seul jour, 2 mg/kg.

Observation N° 2 : Agée de 41 ans, Madame LEB..... est hospitalisée le 3.12.1970. Quinze jours auparavant, elle a fait une "angine" ayant regressé spontanément, mais souffre depuis huit jours de myalgies diffuses, mal systématisées, intermittentes et surtout de douleurs de l'hypocondre gauche accentuées par les efforts d'éternuement. Le médecin, consulté, découvre des adénopathies cervicales gauches et prescrit l'hospitalisation, -en raison d'antécédents d'épithélioma glandulaire atypique du sein avec métastases ganglionnaires opéré deux ans auparavant-, en vue de pratiquer une biopsie ganglionnaire.

A son admission, on note des hématomes au niveau du tronc et des membres, un purpura pétéchiā aux membres supérieurs, des gingivorragies et une hypertrophie gingivale, l'existence d'une hépatomégalie et d'une splénomégalie,

des adénopathies sous-maxillaires bilatérales et inguinales. La malade se plaint également de douleurs osseuses tibiales.

La numération formule sanguine révèle la présence de 144 000 leucocytes dont 99 % de leucoblastes de type myéloblastique, peroxydases +, 70 000 plaquettes, 9 g d'hémoglobine. La fibrine est à 4,84 g/l, l'urée sanguine à 0,51 g/l, l'uricémie à 92 mg°/100. L'existence d'une fièvre décide la mise au traitement antibiotique après les prélèvements d'usage dont des hémocultures qui ne révéleront pas de germes pathogènes. La malade est mise à kefin-gentalline à forte dose. Le fait qu'il s'agisse d'une forme hypertumorale et hyperleucocytaire entraîne le traitement par zyloric et boissons abondantes. La fièvre reste oscillante autour de 38°. La leucocytose augmente progressivement. La malade décède le 13.12.1970 dans un coma profond, la leucocytose atteignant alors 460 000 GB/mm³ dont 99 % de leucoblastes. A noter que l'azotémie et l'uricémie étaient redevenues normales.

Au total, leucémie aigüe myéloblastique hyperleucocytaire et hypertumorale, accompagnée au début d'une augmentation de l'azotémie et de l'uricémie, décédée en 10 jours sans traitement chimiothérapique.

- 2) La seconde alternative dans les résultats obtenus est la résistance thérapeutique. Nous en exposerons quelques cas.

Observation N° I : Le 12.9.1969, Madame MAD....., âgée de 62 ans, est hospitalisée pour anémie avec 10,2 g d'hémoglobine et surtout 5 270 leucocytes dont 42 % d'éléments jeunes de type dystrophique (para-myéloblastes), numération formule sanguine pratiquée en raison d'une asthénie persistante et de plus en plus intense.

A son admission, il n'existe aucun signe clinique en dehors d'une pâleur cutanéomuqueuse, d'un subictère conjonctival, d'une dyspnée et d'une fièvre à 39°. Aucun antécédent notable n'est relevé, en particulier pas d'hémorragies ni d'intoxication médicamenteuse.

Une nouvelle NFS montre une hémoglobine à 9,3 %, 5 600 leucocytes dont 36 % de polynucléaires neutrophiles et 38 % de leucoblastes de type myéloblastique et 30 000 plaquettes. La moelle est riche avec 24 % de leucoblastes de type myéloblastique. La malade est transfusée avec du sang total et des plaquettes et mise à une antibiothérapie intensive associant keflin-gentalline. Le 16.9.1969, la rubidomycine est employée à raison de 2 mg/kg. Elle recevra en tout 600 mg soit 10 mg/kg après avoir été mise en chambre semi-stérile. Les myéloblastes disparaissent du sang périphérique et la malade entre en période d'aplasie au bout de 6 jours (360 globules blancs/mm³ à la NFS dont 60 % de polynucléaires neutrophiles, 30 000 plaquettes et 3 200 000 globules rouges avec 9 g d'hémoglobine). La malade reste apyrétique mais on note l'existence d'une image miliaire disséminée aux deux champs pulmonaires pour la-

quelle une tuberculose est suspectée et la malade est mise au traitement spécifique. De plus, apparaît une insuffisance rénale progressive, l'urée sanguine s'élevant jusqu'à 5,76 g/l et la malade décède le 27.9.1969, soit quinze jours après son admission, six jours après l'arrêt de la rubidomycine.

Au total, leucémie aigüe myéloblastique chez une femme de 62 ans traitée par la rubidomycine (10 mg/kg en traitement d'induction), malade décédée d'une insuffisance rénale pendant la phase d'aplasie (la blastose périphérique avait disparu, les dernières ponctions sternales ne ramènèrent que du sang ne permettant ni d'infirmier ni de confirmer la disparition de la blastose médullaire). On ne peut donc dans ce cas, préciser si la rémission complète était obtenue.

Observation N° 2 : En Mars 1971, Mademoiselle SAT....., âgée de 17 ans, fait coup sur coup une grippe et un foyer de la base pulmonaire droite qui régresse bien sous antibiotiques. Ces deux épisodes infectieux rapprochés évoluent sur un fond d'asthénie intense, tenace, accompagnée d'une pâleur intense qui incite le médecin-traitant à demander une numération formule sanguine. L'anémie est intense, à 2 900 000 hématies, mais surtout, on note la présence de 77 100 leucocytes dont 90 % de leucoblastes. Mademoiselle SAT..... est alors hospitalisée le 3.4.1971.

A son admission, outre la pâleur intense, on ne retrouve que quelques ganglions cervicaux, une matité splénique nette et augmentée et une diminution du murmure vésiculaire de la base droite. La numération formule sanguine montre 2 300 000 globules rouges avec 7,5 g d'hémoglobine, 60 000 globules blancs avec 98 % de leucoblastes et 45 000 plaquettes. La moelle est riche, contenant 97 % de leucoblastes de type indifférencié, PAS -, peroxydases -.

La malade est mise aussitôt en chambre semi-stérile. Elle reçoit des transfusions de sang frais, du zyloric et des boissons en abondance. Le traitement par la rubidomycine est institué le 6.4.1971 : elle reçoit 180 mg en deux jours, soit 4 mg/kg puis 2 mg/kg le 14, 2 mg/kg le 20, 1 mg/kg le 23, 2 mg/kg le 27 Avril, le 2 mai, le 8 et les 14 et 15 Mai, soit au total 19 mg/kg. A aucun moment il n'y eut de réduction de la blastose médullaire bien qu'il y ait une phase d'aplasie granuleuse et plaquettaire profonde durant laquelle se produisit une septicémie à colibacille mal jugulée par l'antibiothérapie massive (keflin-gentalline). Elle décéda le 17.5.1971, un mois et demi après son admission. La dernière numération formule sanguine montrait 1 900 000 globules rouges avec 6 g d'hémoglobine, 34 000 plaquettes, 120 leucocytes dont 50 % de leucoblastes, 0 polynucléaires. Le myélogramme était envahi par 99 % de leucoblastes.

Au total, leucémie aigüe hémocytoblastique chez une jeune fille de 17 ans, traitée par 19 mg/kg de rubidomycine sans réduction de la blastose médullaire et périphérique,

décédée au bout d'un mois et demi de traitement d'une septicémie à colibacille. Echec de la rubidomycine (figure 15) probablement par espacement trop grand des injections.

Observation N° 3 : Le 28 Septembre 1969, Monsieur BOY...., âgé de 51 ans, se heurte la crête tibiale droite; ce choc entraîne l'apparition d'un volumineux hématome, douloureux, qui s'étend sur toute la hauteur de la jambe.

L'hématome persiste, malgré l'extranase et est incisé huit jours plus tard. Le fait que la plaie continue de saigner, ajouté à la découverte d'une hématurie entraîne la demande d'un taux de prothrombine qui revient à 37 % sans aucune prise de médicaments anticoagulants, sans notion d'altération hépatique clinique, sans antécédents médicaux ou chirurgicaux notables.

Le malade est hospitalisé le 17.10.1969. L'examen clinique se révèle négatif. En particulier, il n'existe ni hépatomégalie, ni splénomégalie, ni adénopathies, ni de purpura. Seule existe une fièvre à 38°5.

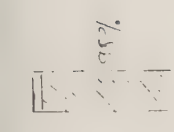
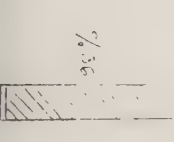
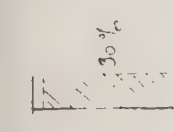
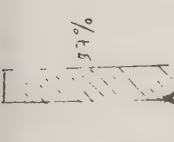
Une numération formule sanguine montre 3 500 000 globules rouges avec 11,2 g d'hémoglobine, 100 000 plaquettes et 40 000 leucocytes dont 96 % de leucoblastes promyélocytaires. Le myélogramme montre un frottis très riche en éléments avec 96 % de leucoblastes promyélocytaires. En outre, le taux de fibrinogène est de 0,90 g/l, le temps de Quick à 29 %, le taux de proaccélérine à 35 %, de proconvertine à 59 %, de prothrombine à 80 %. L'urée sanguine est un peu élevée à 0,50 g/l. Enfin il existe une hématurie : 39 600 hématies/mn.

Devant ce tableau de leucémie aigüe promyélocytaire accompagnée, comme habituellement, de troubles de la coagulation, un traitement de réanimation hématologique est institué comprenant des transfusions de sang total, du fibrinogène, de l'hémocaprol. On administre également du zyloric et des boissons abondantes le 18.10.1969. Le 20 Octobre, un traitement antibiotique (keflin) est institué en raison d'une fièvre à 39°5. Les prélèvements bactériologiques restent négatifs.

Le traitement chimiothérapique d'induction est mis en application le 23 Octobre, soit six jours après le diagnostic. Le malade reçoit 6 mg/kg de rubidomycine en 4 jours, puis 1 mg/kg 4 jours plus tard. Parallèlement, une coagulation intravasculaire étant très probable du fait de la thrombopénie qui s'accroît (60 000 plaquettes le 20 Octobre), de la baisse importante des facteurs de la coagulation, de la fibrinopénie qui s'accroît elle aussi (0,44 g/l le 23 Octobre) et de l'absence d'image de fibrinolyse au thromboelastogramme, est institué un traitement par l'héparine (300 mg/24 h.).

Sous l'effet du traitement héparinique, la fibrinopénie s'améliore, le fibrinogène remontant progressivement jusqu'à 1,87 g/l le 30 Octobre. Mais le nombre des pla-

Très riche
Normale
Pauvre
Très pauvre
Désertique



Myélogrammes

R → 2 mg 1/2

R → 2 mg 1/2

R → 2 mg 1/2

R → 2 mg 1/2

R → 2 mg 1/2

R → 2 mg 1/2

Changement
d'ordonnées

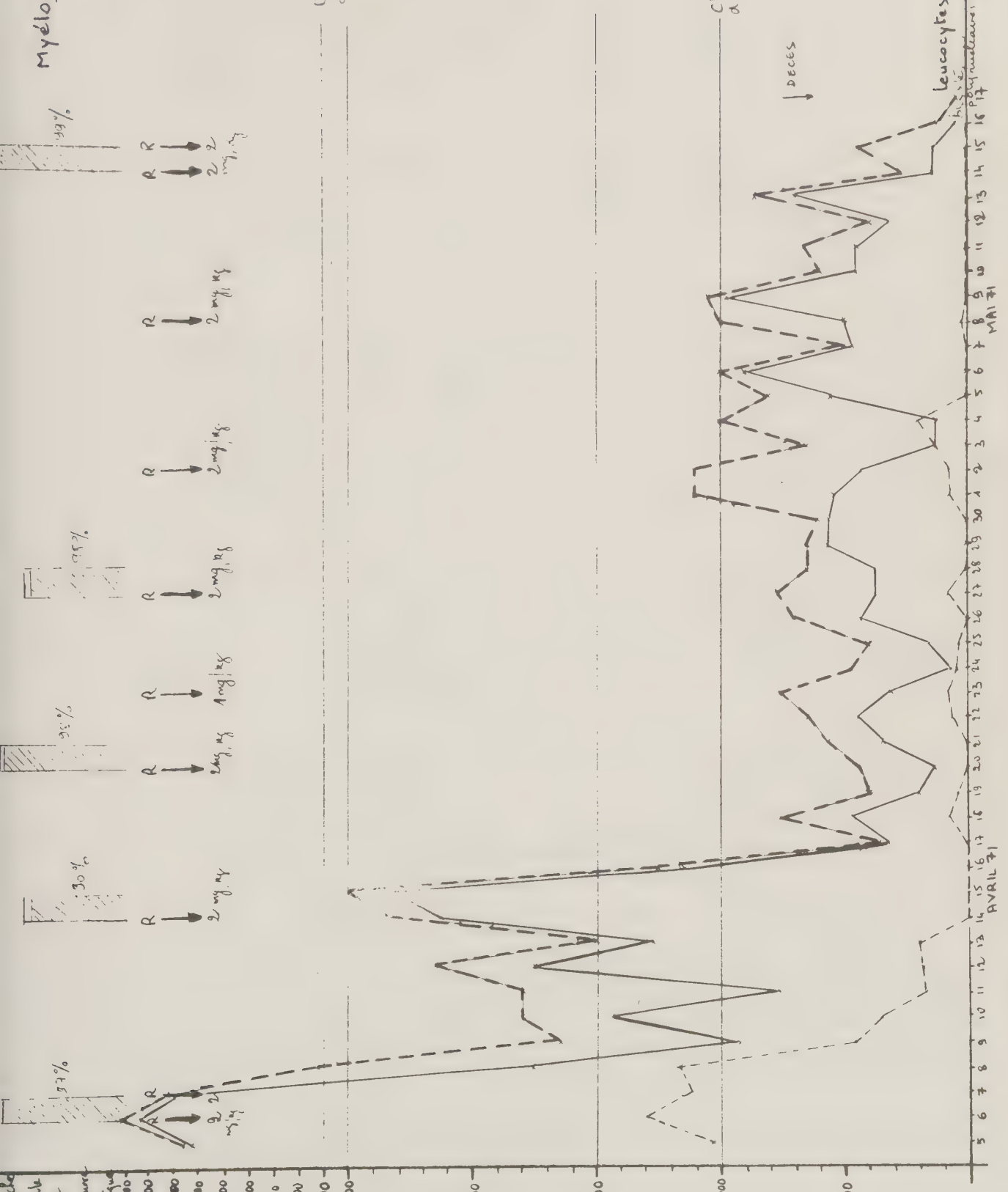
-77

Changement
d'ordonnées

DECES

leucocytes

AVRIL 71
5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17
MAY 71
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17



quettes va en diminuant 30 000/mm³ le 30 Octobre, parallèlement à la phase d'aplasie qui s'installe (400 leucocytes/mm³ le 30 Octobre). Malheureusement le traitement chimiothérapique reste sans effet sur la blastose périphérique qui s'élève à 900 éléments par mm³. La remontée de la courbe de température à 38°5 fait pratiquer des hémocultures qui reviennent positives, le germe mis en évidence étant du pyocyanique. Une antibiothérapie (keflin 14 g, gentalline 3 ampoules) est aussitôt entreprise. Le 2 Novembre, la fièvre atteint 40°, le malade présente des crachats hémoptoïques et un méloena important. Il s'encombre et devient inconscient. Il décède le 3 Novembre 1969, soit 18 jours après son admission.

Au total, leucémie aigüe promyélocytaire avec syndrome de défibrination due à une coagulation intravasculaire chez un homme de 51 ans, s'étant compliqué d'une septicémie à pyocyanique. Le traitement par la rubidomycine (7 mg/kg) n'a pas permis d'obtenir la rémission complète avant le décès.

Observation N° 4 : Monsieur DES....., portugais, âgé de 41 ans, souffre depuis trois mois de douleurs abdominales sous-ombilicales intenses, quotidiennes, survenant avant chaque repas et légèrement calmées par ceux-ci. Des radios d'estomac sont effectuées à cette époque; elles ne montrent qu'un discret élargissement du cadre duodénal avec étirement de la région antro-pyloro-bulbaire; la vésicule est normale, le cholédoque non dilaté.

La découverte d'une anémie entraîne l'hospitalisation à l'Hôpital de la FERTE MACE où l'on trouve :

- une adénopathie médiastinale droite,
- des réactions tuberculiniques très positives,
- une anémie normochrome avec une érythroblastose périphérique à 20 %.
- une érythroblastose médullaire à 45 %.

Le malade est muté au C.H.U. de CAEN le 29 Octobre 1969 pour diagnostic. A son admission, le malade présente :

- une altération profonde de l'état général,
- une fièvre aux alentours de 38°5,
- une gingivite hypertrophique,
- des douleurs abdominales diffuses,
- des adénopathies médiastinales à prédominance droite, modérées,
- une cuti-réaction très positive,
- une érythroblastose médullaire à 52 % ainsi qu'une érythroblastose périphérique à 28 % accompagnée d'une thrombopénie à 90 000/mm³, 8 300 globules blancs dont 61 % de polynucléaires neutrophiles le 31 Octobre.

Dans la moelle, certains éléments anormaux sont pluri-nucléés et font penser à des cellules de Langhans.

Trois diagnostics sont évoqués :

- une leucose aigüe myéloblastique,
- une septicémie tuberculeuse grave,
- une néoplasie profonde.

Les lames de moelle sont envoyées au Docteur FLANDRIN, de l'Hôpital Saint-Louis à PARIS, qui répond : "problème cytologique d'interprétation délicate." Les constatations sont :

- environ 10 % d'hémocytoblastes myélogènes dont certains ont un corps d'Aner.
- une forte érythroblastose, avec une certaine macrocytose mais pas de mégalo-blastes. Proportion de maturation normale entre les diverses catégories d'érythro-blastes.
- une part de maturation granuleuse anormale avec quelques anomalies morphologiques.

Le diagnostic : érythroleucémie.....

En fait ces malades peuvent avoir une évolution longtemps stationnaire sous traitement symptomatique (transfusions modérées). En tout cas, ils semblent aggravés par la chimiothérapie à but aplasiant. Si un traitement est fait, plutôt aller vers les traitements type acutisation LMC, c'est-à-dire hydroxyurée-purinéthol, très prudemment.... ou rien.

En tout cas, il ne s'agit pas d'une "réaction secondaire" quelconque paranéoplasique ou autre". (le 5.XI.69) Une laparoscopie confirme l'absence de tuberculose péritonéale, de carcinome, de foyer néoplasique au niveau du foie. Le diagnostic biologique se confirme peu de temps après par la mise en évidence, dans le sang circulant, à la fois d'éléments indifférenciés (12 %) et de 40 % d'hématies nucléées succédant à une phase d'érythroblastose sanguine. Le myélogramme évolue lui aussi et le 17.II.1969, il s'établit ainsi : érythroblastes : 31 % - leucoblastes de type myéloblastique peroxydases + : 47 %.

Après une préparation par le zyloric, des boissons abondantes, des transfusions de sang total et de plaquettes, le malade est donc mis au cortancyl 120 mg/24 h. le 14 Novembre auquel sera associé le 2 Décembre 1969 du purinéthol. Parallèlement, le traitement antituberculeux institué au départ est arrêté.

Bien longtemps, sous la seule corticothérapie, le malade est de nouveau fatigué à partir du 2 Décembre. La gingivite hypertrophique saigne; nausées et vomissements gênent l'administration per os de médicaments. La leucocytose périphérique est à 144 000 globules blancs/mm³ dont 90 % de leucoblastes. Les érythroblastes périphériques ont disparu. Le purinéthol fait baisser la leucocytose périphérique à 33 400 dont 82 % de leucoblastes en une semaine. Une fièvre oscillante justifie une polyanthibiothérapie massive (colimycine + keflin) le 4 Décembre en attendant les prélèvements.

Les prélèvements mettent en évidence un staphylocoque pathogène à la myéloculture. L'apyrexie est obtenue le 8 Décembre, mais parallèlement s'installe une anurie. Le malade sort à la demande de la famille, dans un état désespéré le 11 Décembre 1969; la dernière numération formule sanguine montre une anémie à 3 400 000, une thrombopénie à 25 000 et un nombre de leucocytes à 6 500 dont 50 % de leucoblastes. Il n'existe pas d'érythroblastose périphérique.

Au total, érythroleucose chez un sujet de 41 ans traitée par prednisone - 6-mercaptopurine. Décès au bout de 43 jours sans abolition de la leucoblastose après 28 jours de traitement.

- 3) Enfin, nous exposerons quatre observations de malades qui ont pu être mis en rémission complète. Dans la première, une LAM, la rémission complète fut de courte durée, trois mois, le malade décédant en rechute. Le second cas est celui d'une leucémie aigüe indifférenciée, mise en première rémission pour sept mois, puis de nouveau en rémission après une première rechute, la deuxième rechute se produisant au moment de la fin de l'étude. La troisième observation expose le cas d'une rechute méningée pure dans une leucémie aigüe indifférenciée. Enfin, la quatrième est une LA indifférenciée en rémission complète depuis onze mois sans rechute à la fin de l'étude.

Observation N° I : Le 13.II.1969, est admis au C.H.U. de CAEN, le jeune BOU....., âgé de 21 ans, pour une leucémie aigüe myéloblastique.

Trois semaines auparavant, des extractions dentaires sous anesthésie générale ont été très hémorragiques. Depuis persistent une asthénie croissante, une anorexie et une pâleur intense. Le médecin-traitant, devant cette pâleur et l'existence d'une grosse rate, demande une NFS qui révèle la présence de myéloblastes malins dans le sang.

A son admission, on note l'existence d'une splénomégalie importante, des adénopathies superficielles dans tous les territoires ganglionnaires et des lésions de folliculitès prédominants au niveau de la barbe.

Sa numération formule sanguine montre 2 100 000 GR. avec 6,6 g d'hémoglobine, 35 000 plaquettes et 112 000 globules blancs dont 95 % de leucoblastes de type myéloblastique. Le myélogramme montre 91 % de leucoblastes de type myéloblastique (30 % des éléments ont une réaction peroxydase +) dans un frottis très riche en éléments.

Après quelques jours de préparation par transfusions, allopurinol, boissons abondantes, antibiotiques polyvalents et corticoïdes, le traitement d'induction par la rubidomycine est appliqué. Après 2 injections de 2 mg/kg de rubidomycine on assiste à une chute rapide du nombre des globules

blancs qui passe de 80 000 à 1 200 en 3 jours. L'aplasie survient au bout d'une dizaine de jours, mais il persiste 18 % de leucoblastes dans une moelle très pauvre. Parallèlement s'installe un état septicémique sévère avec température oscillant entre 39° et 40°, une altération considérable de l'état général, une extension très rapide de ses lésions cutanées au niveau de la barbe donnant lieu à des ulcérations cutanées contenant du pyocyanique.

Le traitement antibiotique associant keflin, gentalline et colimycine reste inefficace. On prescrit alors de la carbénicilline qui entraîne l'apyrexie en 24 heures. Au cours de cet épisode l'aplasie médullaire commence à récupérer, mais persiste une blastose à 25 %. Deux injections de rubidomycine de 1 mg/kg sont pratiquées à une semaine d'intervalle, accentuant l'aplasie.

La rémission complète est obtenue le 25.12.1969, après une dose totale de rubidomycine de 6 mg/kg (figure 16).

Le traitement d'entretien prescrit comporte 6-mercaptopurine oral quotidien et méthotrexate IM une fois par semaine.

Le malade est réhospitalisé le 19.1.1970 pour une fièvre persistante, une petite suppuration au niveau de la cicatrice de dénudation et surtout en raison d'une leucopénie à 480 avec 40 % de polynucléaires neutrophiles ainsi que 3 000 000 de globules rouges et 75 000 plaquettes. Le myélogramme montre un aspect d'aplasie médullaire avec 20 % d'éléments jeunes paraissant être des leucoblastes. La rechute était infirmée par un nouveau myélogramme pratiqué quelques jours plus tard et ne montrant plus que 7 % de leucoblastes. Malgré le traitement antibiotique, le malade reste fébrile une quinzaine de jours, puis sa température chute en 24 heures, alors que concomitamment l'aplasie se répare. Les blastes étaient donc vraisemblablement des blastes de "régénération", la moelle redevient de richesse normale, sans leucoblastes.

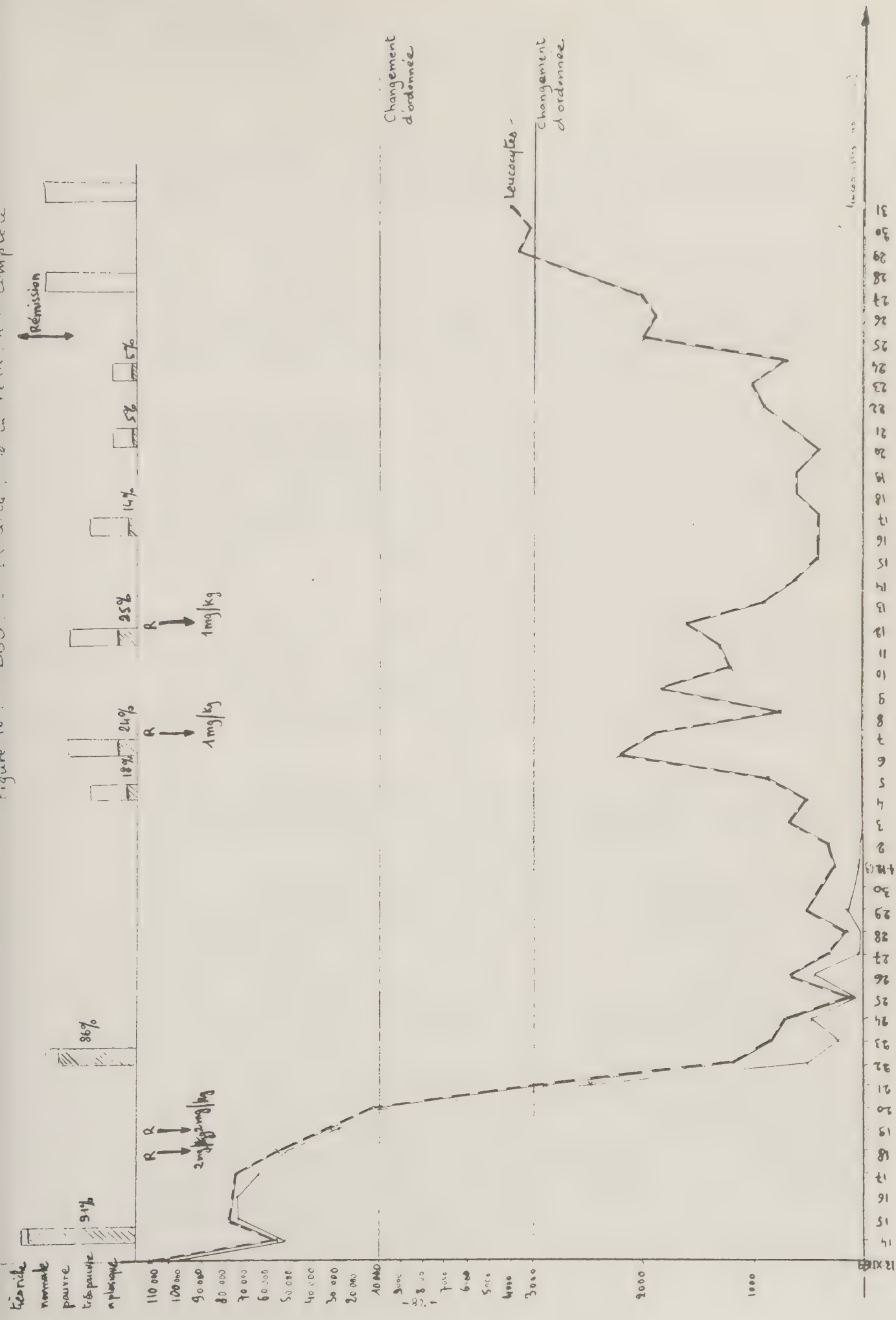
On prescrit de nouveau un traitement d'entretien, mais très modéré en raison de la susceptibilité particulière à la chimiothérapie (3/4 de comprimé de 6-mercaptopurine).

Réhospitalisé le 1.3.1970 pour une réinduction, le myélogramme montre une leucoblastose à 15 %. Il existe une leucopénie à 1 600 et une thrombopénie modérée. On administre 4 injections de rubidomycine de 1 mg/kg, à quatre jours d'intervalle chacune. La leucocytose périphérique ne chute pas; un nouveau myélogramme montre une moelle assez riche, sans leucoblastes.

Le 31.3.1970, réapparition d'une leucoblastose périphérique (16 % pour un nombre de globules blancs à 2 700). Le myélogramme montre 12 % de leucoblastes dans une moelle assez riche en éléments puis 15 % deux jours après.

Le nouveau traitement d'attaque comporte une injection journalière de 60 000 unités d'asparaginase pendant

Figure 10. 100% remission in a patient with complete



cinq jours puis deux injections de 1 mg/kg et 2 mg/kg de rubidomycine. Le 16.4.1970, la leucoblastose médullaire s'élève à 44 % dans une moelle assez pauvre en éléments. On note la présence de leucémides.

Le malade ne veut plus rester hospitalisé et sort le 16.4.1970. Il est suivi en consultation externe. Le 24.4.1970, réapparition des blastes circulants. Le 4.5.1970, le nombre de globules blancs est de 90 000 avec 92 % de leucoblastes.

Le malade décède dans la nuit du 4 au 5 Mai 1970.

Au total, leucémie aigüe myéloblastique chez un sujet de 21 ans; la rémission complète obtenue après administration de 6 mg/kg de rubidomycine a duré environ trois mois. Le malade est décédé en rechute.

Observation N° 2 : Madame JAC....., âgée de 57 ans, est adressée au C.H.U. de CAEN le 18.12.1970 avec le diagnostic de leucose aigüe par son médecin-traitant. Elle souffre depuis un mois d'une discrète asthénie et de douleurs lombaires accompagnées d'une température à 38°. La malade note l'existence d'adénopathies périphériques. La NFS alors pratiquée et surtout un myélogramme affirment le diagnostic de leucose aigüe hémocytoblastique.

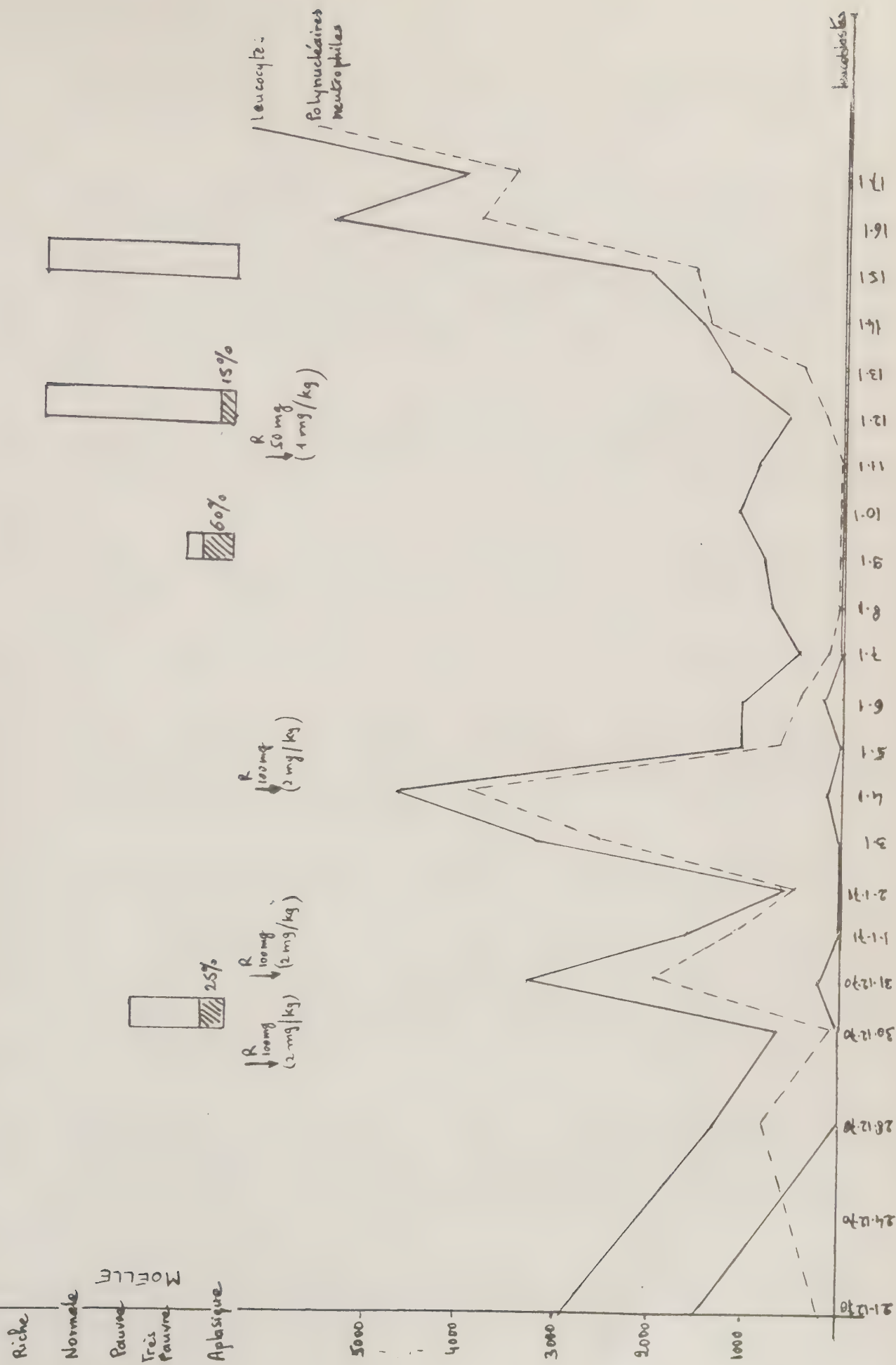
Au mois de Mai précédent, la malade a présenté un épisode d'allure infectieux avec température à 40°, angine à fausse membrane, adénopathies cervicales bilatérales. La NFS montrait 10 000 GB avec 56 % de P.N., 12 % de P.E. La température n'est revenue à la normale qu'en un mois et demi. Un myélogramme, alors pratiqué, ne montrait qu'une moelle riche.

A l'examen clinique, le 18.12.1970, on note : quelques adénopathies dans toutes les aires ganglionnaires, mais surtout cervicales; pas de splénomégalie; pas d'hépatomégalie; pas de purpura; gorge normale.

La première NFS montre 3 300 000 globules rouges avec 10 g d'hémoglobine, 2 900 GB. avec 58 % de leucoblastes indifférenciés, 120 000 plaquettes. Au myélogramme : frottis très pauvre.

Le 24.12.1970, la malade est mise à 24 comprimés de solupred par jour; la blastose périphérique disparaît mais il persiste 25 % de blastes au myélogramme du 25.12.1970.

La malade reçoit 2 mg/kg de rubidomycine les 29 et 31 Décembre et le 4 Janvier, puis 1 mg/kg le 11 Janvier 1971. La figure N° 17 montre l'évolution de la leucocytose et de la blastose périphérique, l'évolution des myélogrammes sous l'effet du traitement. Le myélogramme le 15.1.1971 montre une moelle assez riche et sans blastes. A la périphérie : 3.800 000 globules rouges, 11,7 g d'hémoglobine, 5 400 GB. dont 77 % de P.N., 190 000 plaquettes.



On fixe donc la rémission complète au 15.I.1971.

A partir du 27.I.1971, la malade reçoit un traitement d'entretien par méthotrexate IM une fois par semaine et 6-mercaptopurine par voie orale quotidienne, la dose étant modulée selon les résultats des NFS.

Madame JAC..... est réhospitalisée le 8.2.1971 pour fièvre accompagnée de toux opiniâtre. La NFS montre 12 000 GB avec 90 % de PN; le myélogramme montre une moelle riche, sans aucun signe de rechute. A l'examen des crachats, on a la surprise de constater la présence de très rares bacilles tuberculeux. La radiographie pulmonaire montre une image réticulo-nodulaire fine et scissurale. Un traitement antituberculeux : rifadine, rimifon et streptomycine est mis en route.

Le traitement d'entretien de la rémission complète est poursuivi. Des traitements de réinduction par la rubidomycine sont pratiqués au 1er, 2è, 4è mois (1 mg/kg au jour 1 et au jour 8) ainsi qu'une injection intra-rachidienne de méthotrexate.

La NFS faite avant le traitement de réinduction du 7è mois montre la rechute : 4 800 GB dont 32 % de leucoblastes; la ponction sternale ramène une moelle peu riche en éléments et comportant 82 % de leucoblastes.

Donc, première rechute au bout de 7 mois de rémission complète.

Une nouvelle rémission complète est obtenue au bout de deux mois de lutte, après une dose de rubidomycine de 16,5 mg/kg et une phase d'aplasie profonde (50 leucocytes/mm³), donc avec beaucoup plus de difficulté que lors du 1er traitement d'attaque (figure 18).

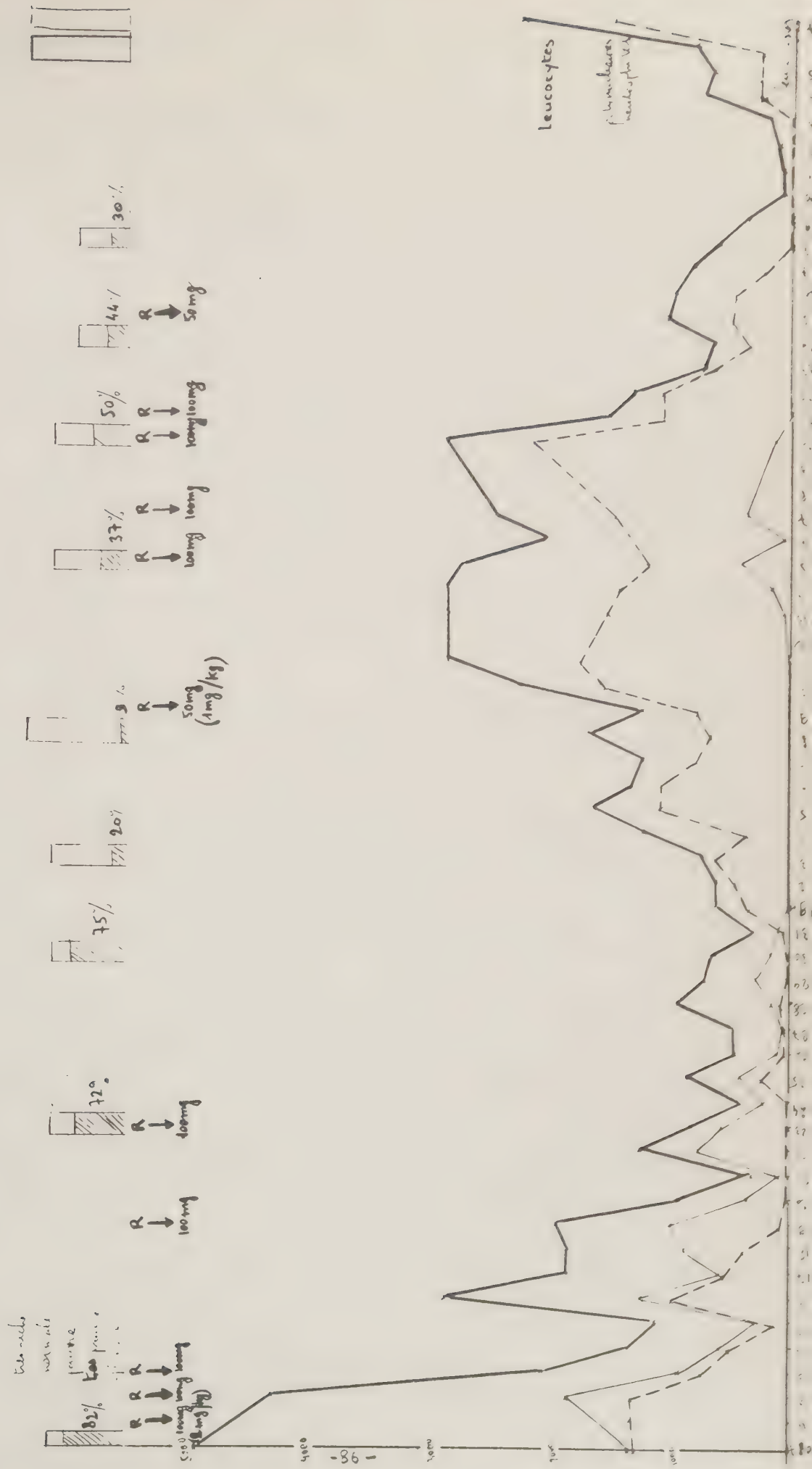
A la fin de cette étude, un mois et demi après la mise en deuxième rémission complète, les leucoblastes réapparaissent dans la moelle (20 %).

Au total, leucose aigüe indifférenciée chez une femme de 57 ans, mise en première rémission complète assez facilement par 7 mg/kg de rubidomycine; rechute au bout de 7 mois; de nouveau mise en rémission complète beaucoup plus difficilement (16,5 mg/kg de rubidomycine) pour un temps court (1 mois 1/2).

Observation N° 3 : Depuis le début novembre 1970, Monsieur POI....., âgé de 31 ans, est atteint d'une altération de l'état général avec asthénie, anorexie, amaigrissement de 8 Kg en deux mois. Dans les antécédents, on note un ulcère du pylore opéré en 1959.

Le médecin-traitant prescrit un "plâtrage" d'estomac. Une éruption du tiers inférieur de la jambe droite entraîne l'hospitalisation au C.H.U. de CAEN où une NFS met en évidence une blastose périphérique. En raison du manque de lit

Figure 18: Madame JAC... Traitement de la 1^{re} Rechute



disponible, le malade est muté à l'Hôpital Saint-Louis à PARIS.

Cliniquement, on note une hépatomégalie, une splénomégalie et des adénopathies disséminées. La NFS du 31.12.1970 révèle :

- 3 880 000 globules rouges et 10,5 g d'hémoglobine
- 15 000 plaquettes
- 4 600 globules blancs dont 12 % de polynucléaires neutrophiles et 56 % de blastes.

Le myélogramme montre des éléments d'assez grande taille avec un cytoplasme assez abondant, une chromatine tantôt mottée, tantôt peignée, et pour lesquelles la cytochimie PAS et peroxydases est négative. Il s'agit donc vraisemblablement d'une leucémie aigüe indifférenciée.

Le traitement institué comporte, après une diurèse alcaline, de l'allopurinol, des corticoïdes, l'administration de rubidomycine, 5 injections de 2 mg/kg chacune. Le malade sort de sa phase d'aplasie le 29.1.1971. La rémission complète est fixée au 5.2.1971.

Un traitement d'entretien associant 6-mercaptopurine oral quotidien et méthotrexate IM une fois par semaine est prescrit à sa sortie le 6.2.1971.

Le malade sera suivi par la suite à la fois au C.H.U. de CAEN et à l'Hôpital Saint-Louis : à SAINT-LOUIS pour le début de ses réinductions, à CAEN pour son traitement d'entretien et la fin de ses réinductions.

Les réinductions ont lieu au 1er, 2e, 4e et 7e mois. Elles associent 1 mg/kg de rubidomycine deux jours de suite, puis 3 injections sous-cutanées de 40 mg de cytosine araboside à 2 jours d'intervalle chacune.

Le traitement est parfaitement supporté. La rémission persiste. Les contrôles médullaires et sanguins sont normaux.

On note l'apparition de céphalées à partir du mois de Juin. L'examen du LCR est normal. Ces céphalées persistent jusqu'à la réinduction du 7ème mois qui est effectuée normalement. Ces céphalées sont majorées lors des changements de position, des efforts de toux et de défécation, calmées par le décubitus et parfois par des vomissements. Cependant, l'examen neurologique est tout à fait normal; il n'existe pas de signes méningés, pas d'atteinte des paires crâniennes, mais à l'EEG existe un foyer irritatif pariéto-occipital droit.

Une ponction lombaire montre la présence de 230 éléments par mm3 dans le LCR qui se révèlent être des leucoblastes.

Donc, sept mois après la rémission complète, a lieu une rechute méningée pure, NFS et myélogramme étant normaux.

Le LCR redevient normal le 5.10.1971 après 8 injections intrarachidiennes de 17 mg de méthotrexate.

Le 14.10.1971, réapparition des céphalées; pas de signes méningés mais nouvelle présence de leucoblastes dans le LCR. La rémission sanguine et médullaire se poursuit. On décide alors d'entreprendre une polychimiothérapie intra-rachidienne ainsi qu'un traitement radiothérapique.

Le malade reçoit 6 injections I.R. d'une association :

- 1 soludécadron
- 40 mg de cytosine-arabine
- 15 mg de méthotrexate
- 1 500 unités d'asparaginase

et une irradiation de l'ensemble du névraxe (dose totale : 2 200 rads en trois semaines).

La rémission médullaire est rapidement obtenue.

Au total, leucémie aigüe indifférenciée chez un sujet de 31 ans, mis en rémission un mois après le début du traitement. La rémission complète dure depuis 10 mois en Novembre 1971. Rechute méningée pure en Octobre 1971.

Observation N° 4 : L'histoire et le déroulement de l'affection de la jeune PIT..... est beaucoup plus simple.

Cette jeune fille de 15 ans est hospitalisée avec le diagnostic de leucose aigüe le 23.11.1970. L'examen clinique, mise à part la pâleur, est négatif. La première NFS montre 2 000 000 de GR avec 7 g d'hémoglobine, 1 400 GB dont 25 % de polynucléaires neutrophiles, 35 % de leucoblastes; les plaquettes sont à 150 000. Le myélogramme montre un frottis pauvre comprenant 75 % de leucoblastes à type d'hémocytoblastes (colorations PAS et peroxydases négatives).

Un traitement à base de rubidomycine est institué. Après deux injections de rubidomycine le 25 et le 26 de 2 mg/kg chacune, on assiste à une disparition des leucoblastes périphériques et à une augmentation parallèle des granulocytes.

Le 2.12.1970 : 3 700 000 GR - 2 400 GB dont 73 % de polynucléaires neutrophiles.

Le 1.12.1970 : le myélogramme montre un frottis très pauvre avec 44 % de leucoblastes.

Le 3.12.1970 : nouvelle injection de rubidomycine (1 mg/kg) alors que le myélogramme montre encore 32 % de leucoblastes dans une moelle extrêmement pauvre.

Le 11.12.1970, alors que le chiffre des globules blancs est à 920, les leucoblastes réapparaissent dans le sang et le myélogramme montre 27 % de leucoblastes dans un frottis peu riche.

On injecte de nouveau 2 mg/kg de rubidomycine.

Au myélogramme du 16.12.1970, le chiffre des leucoblastes est de 3 %; à la périphérie, 200 globules blancs dont 50 % de polynucléaires neutrophiles.

Enfin, le 22.12.1970, disparition complète des leucoblastes dans une moelle assez riche.

La première rémission complète est fixée à cette date; la malade a reçu au total 7 mg/kg de rubidomycine (figure 19).

Le traitement d'entretien comporte du méthotrexate, une injection IM par semaine et de la 6-mercaptopurine quotidien oral.

Des cures de réinduction sont entreprises au 2e, 4e et 7e mois et associent rubidomycine 1 mg/kg aux jours 1 et 7 et méthyl GAG, 250 mg/m² aux jours 3 et 5, ainsi qu'une injection IR de méthotrexate.

A la fin de cette étude, soit un an après le diagnostic, la jeune PIT..... est toujours en première rémission complète depuis onze mois.

-:-

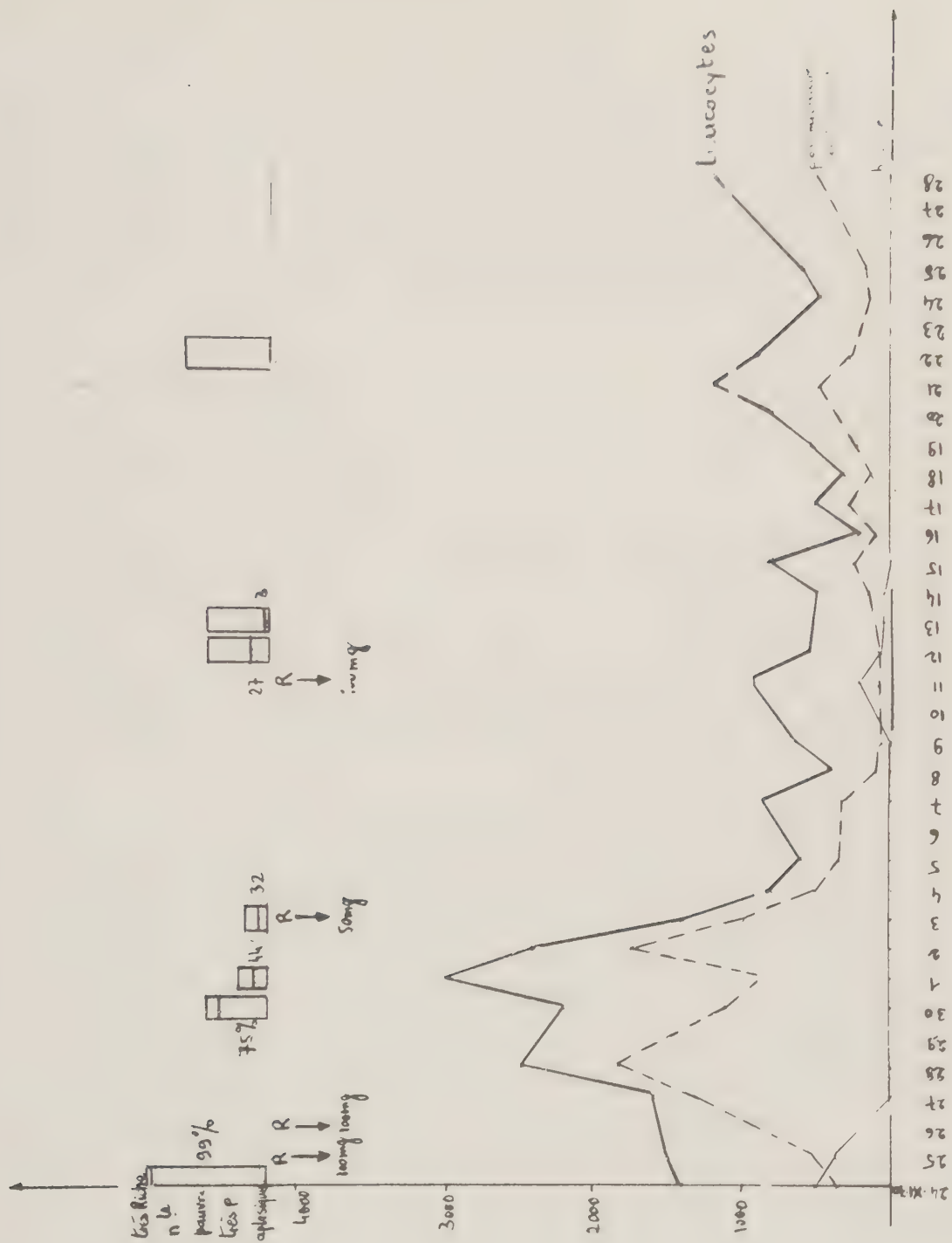


Figure 19. PIT Treatment of the birds

I - RESULTATS OBTENUS :

- Dans les leucémies aigües lymphoblastiques, nous avons obtenu six rémissions complètes pour six malades trai-

tés. La durée médiane de survie s'établit à 14 mois et paraît donc inférieure aux chiffres obtenus par d'autres auteurs, mais il faut souligner que notre série ne comporte que des adultes, contrairement aux autres statistiques qui incluent les L.A.L. de l'enfant. 67 % des malades ont un espoir de survie jusqu'à 1 an, et 44,3 % supérieur à 15 mois. La durée médiane de survie semble en relation étroite avec la durée médiane de la première rémission complète. L'étude de cette dernière montre en effet que le taux de survie en première rémission complète diminue rapidement jusqu'au 9ème mois, mais qu'à partir de cette date, un peu plus de 50 % des malades ont un espoir de survie horizontal.

Il est difficile d'établir une statistique valable sur une série aussi restreinte; il nous a paru intéressant de faire les calculs, non pour en tirer des conclusions définitives mais pour avoir un ordre d'idées des résultats obtenus.

- La distribution des leucémies aiguës de la série granulocytaire est égale selon le sexe. Quatre modalités de traitement ont été guidées par le type cytologique précis et les antécédents cardiaques et viscéraux.

Trois malades sont décédés très rapidement sans avoir reçu de chimiothérapie. Douze malades reçurent l'association prednisone - 6-mercaptopurine ou l'association prednisone - 6-mercaptopurine - méthyl GAG. Enfin, quinze malades, soit la moitié, furent traités en induction par la rubidomycine.

Le tiers des malades put être mis en rémission complète.

La durée médiane de survie s'établit à environ deux mois, ce qui est superposable aux résultats obtenus avant 1967 dans le service du Professeur J. BERNARD. Sur les malades qui franchissent ce cap des deux mois, le pourcentage

de décès est beaucoup moins important puisqu'il s'établit à 12,5 % entre le 2e et le 7e mois. Plus du quart des malades ont un espoir de survie supérieur à 7 mois.

La durée médiane de la première rémission complète s'établit aux environs de 7 mois, ce qui est superposable au service pris comme référence. Chez plus de 50 % de ces malades, l'espoir de survie devient horizontal après sept mois. Le traitement par la rubidomycine a apporté un progrès puisqu'il permet d'obtenir 45 % de rémissions complètes et que le tiers des malades a un espoir de survie supérieur à 7 mois.

2 - PERSPECTIVES D'AVENIR :

a) Immunothérapie dans le traitement des leucémies aigües :

- Les premiers essais d'immunothérapie dans les tumeurs humaines furent tentées par HERICOURT et RICHET en 1895, VAN LEYDEN et BLUMENTHAL en 1902.

La première démonstration expérimentale d'immunité antitumorale chez la souris ne fut accomplie qu'en 1953 par FOLEY.

L'étude des réactions immunologiques au cours des tumeurs et leucémies expérimentales a conduit à l'étude de l'immunothérapie spécifique, active ou passive, de l'immunothérapie non spécifique comme l'emploi du BCG.

L'immunothérapie préventive s'est montrée efficace d'une manière relative sur la greffe ultérieure de cellules tumorales; la réaction induite par immunisation avec un virus ou des cellules leucémiques, ou passivement transmise est débordée par un nombre plus important de cellules greffées.

Employée à titre curatif, l'immunothérapie ne pour-

rait être efficace que lorsque le nombre de cellules leucémiques dans l'organisme est très réduit, ce qui pourrait être le cas en période de rémission induite par la chimiothérapie; l'immunothérapie faite à la phase aigüe de la leucémie a donné, chez l'homme, des résultats souvent partiels, douteux ou nuls. Par contre, MATHE (1969) semble avoir des résultats encourageants en période tardive de rémission, par l'emploi du BCG ou par l'immunisation avec des cellules leucémiques allogéniques (53, 93).

Néanmoins, la nécessité d'une étude sur des séries statistiquement valables et après des observations prolongées empêche de conclure définitivement, d'autant plus que l'absence de modèle expérimental connu d'immunité antileucémique chez l'homme oblige à rester empirique dans ce domaine, à l'heure actuelle (Kourilsky - Actualités hématologiques 1970, 221-230).

b) Etude de la cinétique cellulaire et implications thérapeutiques pour le traitement des leucémies aigües :

- L'étude de la cinétique cellulaire et ses implications thérapeutiques est une voie d'approche très intéressante du traitement des leucémies aigües. Quelques équipes dans le monde travaillent ce sujet depuis une dizaine d'années. La thérapeutique des leucémies a peu bénéficié des acquisitions récentes; les observations cliniques faites chez l'homme restent encore très empiriques, notamment à cause de l'impossibilité de mesurer quantitativement la taille des pools leucémiques (NAJEAN - FAILLE) (94).

Les diverses drogues utilisées ont des points d'impact différents dans la cellule. Elles ont aussi un effet varié si on considère le cycle de multiplication. Le tableau rappelle le mode d'action des différentes drogues. Ainsi la prednisone empêche l'entrée en phase S en agissant sur un évènement de la phase G1, mais les cellules entrant en S ont alors un cycle normal (41). La cytosine arabino-side et le méthotrexate agissent sur la seule phase S et

bloquent les cellules qui entrent dans ce stade pour un temps variable selon la drogue et la dose. La vinblastine agit en phase G_2 et bloque ainsi la métaphase (tableau IX).

L'usage de médicaments spécifiques de cellules en cycle a montré que la rémission complète n'est de bonne qualité que si une aplasie médullaire complète est obtenue. La survie du patient est conditionnée par les possibilités de recolonisation à partir du pool des cellules-souches indépendantes (Uncommitted stem - cells) non touchées par les drogues. Chez l'animal, on a vérifié que ce compartiment, normalement dormant et non lésé par la chimiothérapie, est vite touché s'il est stimulé et l'aplasie est mortelle. C'est ce qui est observé chez l'homme qui subit, à tort, une deuxième cure d'attaque alors que la première aurait été suffisante (III).

Les longues rémissions, non entretenues, obtenues chez l'homme par des techniques agressives (polychimiothérapie type VAMP, POMP, BIKE) ont prouvé la nécessité d'un nettoyage aussi complet que possible du pool de cellules malignes.

Les drogues usuelles agissant en différents points du cycle cellulaire, leur association paraît logique (par exemple, association de drogues agissant en G_1 , S et G_2).

A une dose donnée, une drogue bloque la prolifération d'un pourcentage défini de cellules malignes et normales. L'éradication sera obtenue plus facilement et avec le moins d'effets nocifs si le traitement est commencé avec un faible nombre de blastes. Le seul médicament connu, en principe spécifique de la cellule leucémique, est l'asparaginase; elle abaisse modérément le pool des blastes d'environ 10^{12} à 10^{8-9} ; elle faciliterait alors une cure d'attaque par les drogues non spécifiques, en l'employant avant. Un protocole est actuellement en cours pour vérifier cette hypothèse.

Enfin, des expériences sont actuellement en cours pour vérifier la possibilité de synchronisation cellulaire. Si on bloque la synthèse de l'ADN ou l'entrée en mitose par des doses faibles d'une drogue ou de radiothérapie, les cellules bloquées se synchronisent et reprennent toutes ensemble leur activité. Si d'une part on arrive à déterminer le temps de blocage pour une catégorie cellulaire, si d'autre part, le cycle des cellules synchronisées leucémiques et normales est différent on peut espérer par une seconde injection agir uniquement sur les cellules malignes et peu sur les cellules normales.

Ainsi, l'étude de la cinétique cellulaire permettrait l'application d'une thérapeutique moins empirique, plus raisonnée et plus active tout en étant moins nocive. Après l'obtention de longues périodes de rémission, il serait alors peut être possible d'appliquer une immunothérapie.

En attendant cette période, différentes combinaisons utilisant les drogues connues, sont à l'étude. C'est ainsi que ROSENTHAL et MOLONEY, recourant à un traitement d'attaque par cytosine-arabinoside - vincristine et rubidomycine dans 21 leucémies aigües granulocytaires de l'adulte, obtiennent 55,5 % de rémissions complètes, tout en ayant un traitement d'induction plus court et une toxicité médicamenteuse moindre.

--:--:--:--:--

	d'ACTION		de VIE	d'ELIMINATION	
Prednisone Prednisolone	Adrénocortico-stéroïde	-Lyse directe des lymphocytes et lymphoblastes -inhibition du cycle cellulaire -inhibition de la synthèse du DNA et/ou du DNA dirigeant la synthèse du RNA.	Eau totale Pool protéique.	24 heures	-Métabolisé -Excrétion rénale. -sphère psychiatrique -HTA -ulcère peptique -oedèmes -ostéoporose -immuno-dépersion.
Vincristine	Alcaloïde de la pervenche	-arrêt de la métabolisation par inhibition de la formation du fuseau -inhibition de la synthèse du RNA et du DNA	-inconnu -ne pénètre pas dans le LCR en quantité significative	inconnu	-Métabolisé -Excrétion biliaire -atteinte neurologique périphérique -myopathie -occlusion par iléus paralytique.
Rubidomycine	Antibiotique naturel	-inhibition de la synthèse du DNA et du RNA	-inconnu -ne pénètre pas dans le LCR.	inconnu	Inconnu -aplasie -cardio-toxicité.
Asparaginase	Enzyme	-déplétion de l'asparagine endogène	-liquides extracellulaires -ne pénètre pas dans le LCR.	I/2 vie plasmatique = 4 H., 22 H., 48 H.	Métabolisé -action multiple sur la synthèse protéique -hépatite -pancréatite.

TABLEAU IX - TRAITEMENT DES LEUCEMIES AIGUES - DROGUES ACTIVES

=====

d'après HENDERSON E.S. (Treatment of acute leukemia - LEUKEMIA and LYMPHOMA 1969).

	Antagoniste de l'acide folique, synthétique	-inhibition de la dihydrofolate réductase -inhibition de la synthèse du DNA	Eau totale -Entrée lente dans le LCR. Pool protéique.	-I/2 vie plasmatique = 215 minutes. -leucocytes et foie = des semaines.	-excrétion rénale	-aplasies atteintes muqueuses. -hépatite.
Métnotrexate						
6-mercaptopurine	Antagoniste purique synthétique	-inhibition de la synthèse de novo des purines -inhibition de la synthèse du DNA	-Eau totale -Entrée lente dans le LCR.	-I/2 vie plasmatique : I,5 heures.	-métabolisé -excrétion rénale	-aplasies atteintes muqueuses. -hépatites.
Cytârabine (cytosine-arabinoside-Ara C)	Antagoniste pyrimidique synthétique	-inhibition de la synthèse de novo de la desoxycytidine riboside et de la synthèse du DNA.	-Eau totale -Entrée lente dans le LCR.	-I/2 vie plasmatique : 20 minutes.	-métabolisé -excrétion rénale	-Aplasie.
Cyclophosphamide (Cytosan)	Alkoylant synthétique	-création de ponts au niveau du DNA -métabolisme indispensable à son fonctionnement	-Eau totale	-I/2 vie plasmatique : 4 heures.	-métabolisé -excrétion rénale	-Aplasie -cystite -alopecie.

TABLEAU IX - TRAITEMENT DES LEUCEMIES AIGUES - DROGUES ACTIVES

DROGUES	NATURE	MECANISMES d'ACTION	DISTRIBUTION	DUREE de VIE	PRINCIPAUX MODES d' ELIMINATION	TOXICITE
Méthyl glyoxalbis guanyl hydrazone (méthyl GAG)	Produit de synthèse	Inconnu	-Eau totale -Entrée lente dans le LCR.	Clearan- ce plas- matique rapide- environ 25 % excrétés dans les 24 pre- mières heures - puis ex- crétion lente pendant 3 semai- nes.	Excrétion rénale	-aplasie -inflammation des muqueuses -atteinte ner- veuse -arthrites -vascularité -épiscéléríte.

TAB^{LEAU} IX - TRAITEMENT DES LEUCEMIES AIGUES - DROGUES ACTIVES
=====

B I B L I O G R A P H I E

- - - - -

- I - Travail de groupe sur la leucémie aigüe - J. Am. Med. ASS.,
Octobre 1965, 194, N° 1, 75-81. (Bibliogr.)
- 2 - ALBY N., ALBY J.M. et CHASSIGNEUX - Aspects psychologiques
de l'évolution et du traitement des leucémiques, enfants et
jeunes adultes, dans un centre spécialisé - Nouv. Rev. Franç.
Hématol., sept - oct 1967, 7, N° 5, 577-587 (Bibliogr.)
- 3 - AMIEL J.L. et coll. - valeur de la rubidomycine dans le trai-
tement de la maladie de Hodgkin. Colloque international sur
la rubidomycine et la daunomycine - Paris, Hôpital Saint-Louis,
II-3-1967 - Path. Biol. 1967, 15, 961-962.
- 4 - ARCAMONE F., CASSINELLI G., OREZZI P., FRANCESCHI G. et MONDELLI
R. - Daunomycin. II. The structure and stereochemistry of dau-
nosaminé - J. Am. Chem. Soc. 1964, 86, 5335-5336.
- 5 - BERNARD J. - Maladies du sang et des organes hématopoïétiques -
Flammarion, edit. Paris 1948.
- 6 - BERNARD J. - Traitements actuels de leucémies aigües lymphoblas-
tiques. Effets de la méthode de réinduction. Nouveaux médi-
caments (rubidomycine). Entretiens Bichat (thérapeutique),
1967, Paris - Expansion scient. franç. edit. Paris 1967, 97-99.
- 7 - BERNARD J. - Espoir de vie des leucémies aigües - La presse
Médicale, 1970, 78, N° 6, 251.
- 8 - BERNARD J. et MATHE G. - Etude des leucoses aigües de l'enfance
traitées par l'association antifoliques-cortisone - Sang, 1952,
23, 12-27.
- 9 - BERNARD et SELIGMANN M. - Le traitement des leucoses par la
6-mercaptopurine - Sem. Hôp. PARIS, 1954, 30, 2971-2977.
- 10 - BERNARD J. et ALBY J.M. - Incidences psychologiques de la leu-
cémie aigüe de l'enfant et de son traitement - Hyg. ment., 1956,
45, 241-255.
- 11 - BERNARD J., MATHE G., BOULAY J., CEOARA B. et CHOME J. - La
leucose aigüe à promyélocytes. Etude portant sur 20 obser-
vations - Schweiz. med. Wschr. - Juin 1959, 89, 604-608.
- 12 - BERNARD J. et Coll - Etude de la rémission complète des leu-
cémies aigües (analyse de 300 observations), - Nouv. Revue
Franç. Hématol. 1962, 2, 195-222.
- 13 - BERNARD J. et BOIRON M. - Les leucémies à promyélocytes -
Nouvelle Revue Franç. Hématol. Janvier-Février 1964, 4, II-14.

- I4 - BERNARD J., BOIRON M., JACQUILLAT C. et WEIL M. - Premiers résultats de l'association du méthylglyoxal bis (guanylhydrazone) et de la 6-mercaptapurine dans le traitement des leucémies aiguës de la série granulocytaire - Presse Méd. Mars 1964, 72, N° 14, 807-809, Bibliog.
- I5 - BERNARD J., BOIRON M., MANUS A., LEVY J. P. et LELLOUCH J. Factors influencing survival time in patients with acute leukemia - Nat. Cancer Inst. Monograph, 1964, 15, 359-365.
- I6 - BERNARD J. et Coll - Les très longues rémissions complètes des leucémies aiguës - Presse méd. Février 1965, 73, N° 9, 457-459, bibliog.
- I7 - BERNARD J., BOIRON M., LORTHOIARY P. et LEVY J. P. - The very acute leukemias - Cancer Res, Oct. 1965, 25, 1675-1676.
- I8 - BERNARD J. et coll. - Traitements actuels des leucémies aiguës - Presse Médicale, Mai 1966, 74, N° 24, 1241-1245 (bibliogr)
- I9 - BERNARD J., BOIRON M., JACQUILLAT C., WEIL M. et NAJEAN Y. - Un nouvel agent actif dans le traitement des leucémies aiguës, la cytosine-arabine - Presse Méd., 1966, 74, 799-802.
- 20 - BERNARD J. et Coll. - Traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de première atteinte par une association de prednisone-vincristine-rubidomycine et la daunomycine, Paris, Hôpital Saint-Louis, II Mars 1967 - Path. Biol. 1967, 15, 919-920.
- 21 - BERNARD J. et JACQUILLAT C. - La rubidomycine. Nouv. Rev. Franç. Hématol., mai-juin 1967, 7, N° 3, 317-319 (Bibliogr.).
- 22 - BERNARD J. et Coll. - Essai de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques par un antibiotique nouveau : la rubidomycine (I3057 R.P.) Etude de 61 observations - Presse Méd. Avril 1967, 75, N° 10, 951-955 (bibliogr.)
- 23 - BERNARD J. et Coll. - Traitement des leucémies aiguës par la L-Asparaginase. Résultats préliminaires portant sur 84 cas. Presse Méd., 1970, 78, N° 4, 161-166.
- 24 - BERNARD J., WEIL M., JACQUILLAT C. - Traitement des leucémies aiguës myéloblastiques - Hématologia, 1969, 3, 265-276.
- 25 - BESSIS M. et BERNARD J. - Remarquables résultats du traitement par exsanguino-transfusion d'un cas de leucémie aiguë - B.M. Soc. med. Hôp. PARIS, 1947, 63, 28-29 et 871-876.
- 26 - BOIRON M., JACQUILLAT C., WEIL M., THOMAS M. et BERNARD J. - Traitement des leucémies aiguës granulocytaires par la rubidomycine - Colloque international sur la rubidomycine et la Daunomycine - PARIS - Hôpital Saint-Louis - II 3.1967 - Path. Biol. 1967, 15, 921-924
- 27 - BOIRON M., JACQUILLAT C., WEIL M. et BERNARD J. - L'asparaginase In "Actualités hématologiques" III - Masson, édit. Paris 1969, 115-123.

- 28 - BOIRON M., JACQUILLAT C., LEVY D. - Bilan de l'asparaginase - Actualités hématologiques, 1970, IV, 79-85.
- 29 - BOYSE E.A., OLD L.J., CAMPBELL H.A. and MASHBURN L.T. - Suppression of murine leukemias by L-asparaginase. Incidence of sensitivity among leukemias of various types : comparative inhibitory activities of guinea pig serum L-asparaginase and Escherichia coli L-asparaginase - J. Exptl. Med. Janv. 1967, 125, 17-31.
- 30 - BROOME J.D. - Evidence that the L-asparaginase activity of guinea pig serum is responsible for its antilymphoma effects - Nature, sept. 1961, 191, 1114-1115.
- 31 - BRUBAKER C.A. et coll. - Cyclic chemotherapy for acute leukemia in children - Blood, Juil 1963, 22, 820-821.
- 32 - BURCHENAL J.H. and MURPHY M.L. - Longterm survivors in acute leukemia - Cancer Res., Oct. 1965, 25, 1491-1494.
- 33 - CHEVALIER L. et GLIDEWEL O. (Acute leukemia group B). Schedule of 6-mercaptopurine and effect of inducer drugs in prolongation of rémission maintenance in acute leukemia - Proc. Am. Cancer Res. Ass. 1967, 8, 10, abstr. 37.
- 34 - Colloque international sur la rubidomycine et daunomycine - Paris, Hôpital Saint-Louis, II.3.1967, Path. Biol., 1967, 15, 887-972.
- 35 - CROWTHER D. - L-Asparaginase and Human Malignant Disease. Nature, 1971, 229, 168-171.
- 36 - DAMESHEK W. and MITUS J. - Seven years remission in an adult with acute leukemia - New England J. Med., 1963, 268, N° 16, 870-873 (bibliogr.).
- 37 - DESPOIS R. et Coll. - Un nouvel antibiotique doué d'activité antitumorale : la rubidomycine (I3057 R.P.) I. Préparation et propriétés - Arzneimittel-Forsch., 1967, 17, 934-939.
- 38 - DREYFUS B., SULTAN C. et BESSON P. - Note sur le traitement des leucémies aigües myéloblastiques par la rubidomycine. Colloque international sur la rubidomycine et la daunomycine - Paris, Hôpital Saint-Louis, II.3.1967, Pathol. Biol. 1967, 15, 925-927.
- 39 - DUBOST M. et Coll. - Un nouvel antibiotique à propriétés cytostatiques : la rubidomycine - C.R. Acad. Sc., Paris 1963, 257, 1813-1815.
- 40 - ELLISON R.R., HOLLAND J.F., SILVER R.R., BERNARD J. and BOIRON M. - Cytosine arabinoside, a new drug for induction of rémissions in acute leukemia - IXth International Cancer Congress. Tokyo - Oct. 1966, Abstracts of Paper. Section II, 15 C, leukemia II, 645.
- 41 - ERNST P. and KILLMANN S.A. - Perturbation of generation Cycle of human Leukemic Blast Cells by Cytostatic Therapy in vivo : effect of Corticosteroids. Blood, 1970, XXXVI, 6, 689-696.

- 42 - FREI E. III et coll. - Studies of sequential and combination antimetabolite therapy in acute leukemia : 6-mercaptopurine and methotrexate - Blood Oct. 1961, 18, 431, 454.
- 43 - FREI E. III and Coll. - The effectiveness of combinations of antileukemic agents in inducing and maintaining remission in children with acute leukemia - Blood, 1965, 26, 642-656.
- 44 - FREI E. III. LEVIN R.H., BODEY G.P., MORSE E.E. et FREIREICH E.J. - The nature and control of infections in patients with acute leukemia - Cancer Res. Octobre 1965, 25, 1511-1515.
- 45 - FREIREICH E.J. - Acute leukemia - Med. Ann. District Columbia 1962, 31, 675-680.
- 46 - FREIREICH E.J. - Effectiveness of platelet transfusion in leukaemia and aplastic anemia. Transfusion (Phil.) Janv.-Févr. 1966, 6, 50-54.
- 47 - FREIREICH E.J. and coll. - The effect of 6-mercaptopurine on the duration of steroid induced remissions in acute leukemia A model for evaluation of other potentially useful therapy. From the acute leukemia group B. Blood, Juin 1963, 21, 699-716.
- 48 - FREIREICH E.J., KARON M. et FREI E. III - Quadruple combination chemotherapy (VAMP) for acute lymphocytic leukemia of childhood. Proc. Am. Assoc. Cancer Res. - 1964, 5, 20, abstr. 76.
- 49 - FREIREICH E.J. et coll. - The function and fates of transfused leukocytes from donors with chronic myelocytic leukemia patients in leucopenic recipients. Ann. N.Y. Acad. Sc. 1964, 113, N° 2, 1081.
- 50 - FREIREICH E.J., JUDSON G. et LEVIN R.H. - Separation and collection of leukocytes. - Cancer Res. Oct. 1965, 25, 1516-1520.
- 51 - FREIREICH E.J., KARON M., FLATOW F. and FREI E. III - Effect of intensive cyclic chemotherapy (BIKE) on remission duration in acute lymphocytic leukemia - Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 1965, 6, 20, abstr. 76.
- 52 - GOLDIN A., VENDITTI J.M., HUMPHREYS S.R. et MANTEL N. - Modification of treatment schedules in the management of advanced mouse leukemia with amethopterin - J. Nat. Cancer Inst. Août 1956, 17, 203-212.
- 53 - GRAW R.G. et Coll. - Transplantation of HL-A Identical allogeneic bone marrow to a patient with acute lymphocytic leukemia - Blood 1970, 36, 6, 736-747.
- 54 - HANANIAN J., HOLLAND J.F. and SHEEHY P. - Intensive chemotherapy of acute lymphocytic leukemia in children - Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 1965, 6, 26, abstr. 100.
- 55 - HANSEN H. and CANELLOS G.P. - L-Asparaginase treatment of acute myeloblastic leukemia. Oncology 1970, 24, 349-357.

- 56 - HARDISTY R.M. et NORMAN P.M. - Preliminary experience with rubidomycin in the treatment of acute lymphoblastic leukaemia resistant to other antimetabolites. Colloque international sur la rubidomycine et la daunomycine - Paris, Hôpital Saint-Louis II.3.1967, Path. Biol. 1967, 15, 941-942.
- 57 - HENDERSON E.S., FREIREICH E.J., KARON M. et ROOSSE W. High dose combination chemotherapy in acute lymphocytic leukemia of childhood - Proc. Am. Ass; Cancer Res., 1966, 7, 30, Abstr. II5.
- 58 - HILL J.M. et Coll. - L-asparaginase therapy for leukemia and other malignant neo-plasms. Remission in human leukemia - J.A.M.A. Nov. 1967, 202, N° 9, 882-888 (bibliogr.).
- 59 - HOLLAND J.F. - Daunomycin treatment in acute leukemia - Colloque international sur la rubidomycine et la daunomycine. Paris, Hôpital Saint-Louis, II.3.1967, Path. Biol. 1967, 15, 929-932.
- 60 - JACQUILLAT C. - Traitement des leucémies aiguës - Cahiers Coll. Méd. 1968, 9, 435-449.
- 61 - JACQUILLAT C., BOIRON M., WEIL M., NAJEAN Y. et BERNARD J. - Traitement d'attaque et d'entretien des leucémies aiguës lymphoblastiques, effets de la méthode dite de "réinductions" systématiques - Marseille Méd., 1967, 104, N° 1, 31-40 (Bibliogr.).
- 62 - JACQUILLAT C. et coll. - Traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques par la rubidomycine - Colloque international sur la rubidomycine et la daunomycine - Paris, Hôpital Saint-Louis, II.3.1967 - Path. Biol., 1967, 15, 913-917.
- 63 - JACQUILLAT C., WEIL M. et BOIRON M. - Effets de la méthode de réinduction au cours du traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques. Nouv. Rev. Franç. Hémat. Sept-Oct. 1967, 7, N° 5, 677-682 (bibliogr.), Actual. Hémat. Masson Edt Paris 1968, 97, 1-8.
- 64 - JACQUILLAT C. et coll. - Un nouvel agent actif dans le traitement des leucémies aiguës : la rubidomycine (I3057 R.P.) - Arzneimittelforsch, 1967, 17, 955-959.
- 65 - JACQUILLAT C., WEIL M., BOIRON M. et BERNARD J. - Traitement des leucémies aiguës par la rubidomycine - Union Méd. Canada, Janv. 1968, 97, N° 1, 8-12 (bibliogr.)
- 66 - JACQUILLAT C. et Coll. - Les très longues rémissions complètes des leucémies aiguës (à propos de 65 observations de plus de 4 ans) - Actualités hématologiques 1970, 4, 67-78.
- 67 - JACQUILLAT C. et WEIL M. - Traitement des leucémies aiguës - Revue médicale de Suisse Romande - 1969, 1, 15-41.
- 68 - JACQUILLAT C. et WEIL M. - Progrès récents dans le traitement des leucémies aiguës. Corso Superiore di aggiornamento in oncologia clinica. 1968, 79-91.

- 69 - JACQUILLAT C., WEIL M. et GEMON M.F. - Bilan de la L-asparaginase - La Revue du Praticien - 1970, 31 Bis, 163-170.
- 70 - JACQUILLAT et Coll. - Traitement des leucémies aigües - Gazette Médicale de France - 1971, 19, 3047-3061.
- 71 - JACQUILLAT C. et WEIL M. - Traitement des leucémies aigües - E.M.C. Sang 1969, I30I6 A 2, 1-24.
- 72 - JULOU L. et coll. - Un nouvel antibiotique doué d'activité antitumorale : la rubidomycine (I3057 R.P.) III. Etude toxicologique et pharmacologique - Arsneimittel Forsch., 1967, 17, 948-954.
- 73 - KARON M.R. - Preliminary report on vincristine (Oncovin) from acute leukemia group B - Proc. Am. Ass. Cancer Res. Avril 1963, 4, 33, abstr. 107.
- 74 - KARON M., FREIREICH E. et CARBONE P. - Effective combination therapy of adult acute leukemia - Proc. Am. Ass. Cancer Res. 1965, 6, 34, abstr. 133.
- 75 - KIDD J.G. - Regression of transplanted lymphomas induced in vivo by means of normal guinea pig serum. II. Studies on the nature of the active serum constituent : histological mechanism of regression; tests for effects of guinea pig serum on lymphoma cells in vitro : discussion - J. Exper. Med., Dec. 1953, 98, 583-606.
- 76 - KOURILSKY F.M., DUPUY J.M., FRADELIZI D., JACQUILLAT C. et BERNARD J.
Abolition des réactions d'hypersensibilité retardée et gravité des aplasies induites par la rubidomycine. Colloque international sur la rubidomycine et la daunomycine - Paris, Hôpital Saint-Louis, II.3.1967 - Path. Biol. 1967, 15, 959.
- 77 - Leukemia and cytotoxic drugs. Lancet. 1971, January, 70-71.
- 78 - LEVACHER A., TANZER J., KOURILSKY F.M. et JACQUILLAT C. - Les transfusions de globules blancs. Les actualités hématologiques. II, 52-56.
- 79 - LEVY J.P. et LORTHOLARY P. - Cytologie pratique du sang et des organes hématopoïétiques - Doint, edit. Paris 1966.
- 80 - LORTHOLARY P. et Coll. - Evolution cytologique des leucémies aigües lymphoblastiques traitées par la rubidomycine (note préliminaire) - Nouv. Rev. Franç. Hémat. Janv. Févr. 1967, N° 1, 7, 130-132.
- 81 - LORTHOLARY P., BONHOMME J., MIELOT P., JACQUILLAT C. et BOIRON M. L'évolution cytologique des leucémies aigües traitées par la rubidomycine - Colloque international sur la rubidomycine et la daunomycine - Paris - Hôpital Saint-Louis, II.3.1967, Path. Biol. 1967, 15, 945-947.
- 82 - MACREZ C. et Coll. - Accidents cardiaques observé au cours des traitements des leucémies par la rubidomycine. Colloque international sur la rubidomycine et la daunomycine - Paris - Hôpital Saint-Louis, II.3.1967, Path. Biol., 1967, 15, 949,953.

- 83 - MALLARME J. et CHIMENES H. - Diabète au cours du traitement par la L-Asparaginase d'une leucose aigüe. "Le diabète" 1969, 17, N° 2, 96-98.
- 84 - MARAL R. et coll. - Un nouvel antibiotique doté d'activité antitumorale : la rubidomycine (I3057 R.P.) 13. Activité antitumorale expérimentale - Arzneimittel-Forsch. - 1967, 17, 939-948.
- 85 - MASHBURN L.T. and WRISTON J.C. Jr - Tumor inhibitory effect of L-asparaginase from Escherichia coli. Arch. Biochem. Biophys. Mai 1964, 105, 451-452.
- 86 - MASSIMO L., ORSINI A. et coll. - Les rémissions de très longue durée dans les leucémies aigües de l'enfant - Marseille Médical 1971, 5, 333-339.
- 87 - MATHE G. et Coll. - Essai de traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique par la L-Asparaginase - La Presse Médicale, 1969, 77, N° 13, 461-463.
- 88 - MATHE G., AMIEL L. et SCHWARTZENBERG L. - Le comportement des médecins à l'égard des affections cent pour cent létales - In "La formation psychologique des médecins", Maloine 1964, Paris, 1964, 160-166.
- 89 - MATHE G. et coll. - Etude sur l'évolution et le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique - S.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1966, 117, 711-734.
- 90 - MATHE G. et Coll. - Essai de traitement des leucémies aigües et de la maladie de Hodgkin par la rubidomycine (ou daunomycine) seule ou en association - Sem. Hôp. Paris - 1967, 42, N° 45, 45, 46, 47 2108-2114 bibliogr.
- 91 - MATHE G. et coll. - Essai de traitement des leucémies par la rubidomycine (ou daunomycine) seule ou en association - Colloque international sur la rubidomycine et la daunomycine - Paris Hôpital Saint-Louis, 11.3.1967, Paris. Biol. 1967, 12, 711-714.
- 92 - MATHE G. and all. - Acute lymphoblastic leukaemia treated with a combination of prednisone, vincristine and rubidomycin. Value of pathogen-free rooms - Lancet, Août 1967, 2, N° 7111, 380-382, bibliogr.
- 93 - MATHE G. et coll. - Démonstration de l'efficacité de l'immunothérapie active dans la leucémie aigüe lymphoblastique humaine - Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 1968, 13, N° 5, 41-43, bibliogr.
- 94 - NAJEAN Y. et FAILLE A. - Données récentes sur la pathologie des cellules leucémiques - Actualités hématologiques - 1971, 2, 271-293.
- 95 - OETTGEN H.F. et Coll. - Inhibition of leukemia in man by L-asparaginase - Cancer Res. - 1967, 27, 2619.
- 96 - ORSINI A. et Coll. - Résultats du traitement des leucémies aigües de l'enfant par L-asparaginase. Etude critique de 14 observations. Marseille Médical, 1971, N° 5, 333-339.

- 97 - PINKEL D. - Treatment of childhood acute lymphocytic leukemia
Journal of Pediatrics, 1970, 77, N° 6, 1089-1091.
- 98 - POUILLART P. et coll. - Les méningites lymphoblastiques, incidence, prévention et traitement. Nouvelle Presse Médicale - 1972, I, N° 6, 387-390.
- 99 - RIPAULT J., WEIL M. et JACQUILLAT C. - Etude nécropsique de quatre malades traités par la rubidomycine. Colloque international sur la rubidomycine et la daunomycine. Paris, Hôpital Saint-Louis, II Mars 1967, - Path. Biol., 1967, 15, 955-957.
- IOO - ROSENTHAL D.S. and MOLONEY - Treatment of acute granulocytic leukemia in adults - Blood , 1971, 38, N° 6, 802.
- IOI - SCHWARTZENBERG L. et Coll. - Le traitement symptomatique de l'agranulocytose par les transfusions de globules blancs - Presse Médicale, av. 1966, 74, N° 21, 1057-1060 - Biblio.
- IO2 - SELAWRY O.S. et FREI E. III - Prolongation of remission in acute lymphocytic leukemia by alteration in dose schedule and route of administration of methotrexate - Clin. Res., 1964, 12, 231.
- IO3 - SIEGEL S., HENDERSON E., PERRY S. and LEVINE A. - Protected environments in acute leukemia - Blood, 1971, 38, N° 6, 803.
- IO4 - SKIPPER H.E. - Perspectives in cancer chemotherapy : therapeutic design - Cancer Res., 1964, 24, 1295-1302.
- IO5 - SULTAN Y. - La transfusion des plaquettes chez les sujets en aplasie thérapeutique - Les actualités hématologiques, II. - Masson, édit. Paris (1967)
- IO6 - TAN C. et TASAKA H. - Daunomycin remissions in acute leukemia - Proc. Am. Ass. Cancer Res., 1966, 7, 70, abstr. 278.
- IO7 - TAN C., TASAKA H., KOU PING Yu, MURPHY M.L. et KARNOFSKY D.A. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. - Cancer - Mars 1967, 20, N° 3, 333-353, Bibliogr.
- IO8 - TANGUY A., RIDEAU A., THOMAS M. - Résultats du traitement de 36 leucémies aigües de l'adulte au C.H.U. de CAEN - Ouest Médical (à paraître).
- IO9 - TANZER J. et Coll. - Les localisations sous-arachnoïdiennes des leucémies aigües - Actualités hémat., 1967, 2, 20-25.
- II0 - THOMAS M.A. - L'antibiothérapie dans le traitement des aplasies dans les leucémies. Les actualités hématologiques, 1967, 2, 46-51.
- III - VICENTE J. - Aspects actuels de la chimiothérapie du Cancer, Cahiers de Médecine, 1971, 12, N° 3, 209-224.

- II2 - WEIL M. et Coll. - Les premières heures, les premiers jours des traitements des leucémies aiguës - Actualités hématologiques 1970, 4, 59-66.
- II3 - ZUELZER W. - Implications of long-term survival in acute stem cell leukemia of childhood treated with composite cyclic therapy - Blood, Nov. 1964, 24, 477-494.
- II4 - Protocoles de traitement des leucémies aiguës - Unité de chimiothérapie - Service du Professeur Jean BERNARD - Hôpital Saint-Louis.

-:-:-:-:-

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen de la Faculté,

VU et permis d'imprimer
Le Président de l'Université de CAEN,

